

ÉRIKA ZANONI CURY

**AVALIAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E RADIOLOGICA
DE FILHOTES DE CÃES SUBMETIDOS À TERAPIA COM
FENOBARBITAL**

Dissertação apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Área de Concentração em Patologia Animal, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias.

Orientadora:

Prof^a Dr^a Rosângela Locatelli Dittrich

**CURITIBA
2005**



PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação da Candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária ÉRIKA ZANONI CURY após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Dissertação, intitulada “AVALIAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E RADIOLOGICA DE FILHOTES DE CÃES SUBMETIDOS AO USO DE FENOBARBITAL” foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) A Candidata apresentou-se muito bem durante a Defesa de Dissertação, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pela Candidata, e de acordo com o Art. 78 da Resolução nº 62/03 – CEPE considerou a candidata APROVADA concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária.

Curitiba, 24 de novembro de 2005.

Rosângela Locatelli Dittrich
Profa. Dra. Rosângela Locatelli Dittrich
Presidente/Orientadora

Fabiano M. Ferreira
Prof. Dr. Fabiano Montiani Ferreira
Membro

Bettina Monika Ruppelt Pereira
Profa. Dra. Bettina Monika Ruppelt Pereira
Membro

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho a meu filho **Bruno**, que nasceu no período em que eu cursava o Mestrado e que soube dividir a mamãe com as responsabilidades do experimento e aprendeu a tolerar a ausência, muitas vezes necessárias. Dedico, também, a meu marido **Humberto**, pelo amor, dedicação e companheirismo.*

AGRADECIMENTOS

*Agradeço a **Deus**, pelas coisas boas que acontecem em minha vida.*

*Agradeço também, minha orientadora, Prof^a Dr^a **Rosângela**, pela confiança, paciência, ensinamentos repassados, e pela dedicação que transcendeu em muito, as exigências de seu papel e sua responsabilidade.*

*Ao meu marido, **Humberto**, que com apenas dois meses de casamento teve que tolerar 12 cães no quintal de nossa casa e ver seu carro sendo destruído pelas unhas afiadas dos cães. Também por seu empenho em me auxiliar no experimento e assumir financeiramente todas as contas da casa e do experimento.*

*A meu filho **Bruno** que gostava tanto dos cães do experimento, que balbuciou uma de suas primeiras palavras “au-au”.*

***Minha família**, pelos ensinamentos ao longo de minha vida.*

***A família do meu marido**, pelo carinho, confiança e pelas palavras de força e estímulo.*

*Ao **Gabriel**, pela realização dos exames de tiroxina livre e juntamente com sua esposa **Mônica** me abrigaram em sua casa.*

*Agradeço à **UFPR**, pela oportunidade de crescimento oferecido e ao **Professor Ferrari**, que autorizou minha estadia no alojamento do Hospital Veterinário.*

*Meus agradecimentos também aos **estagiários e funcionários (Nicolle, Alessandra, Louise, Maristela)** do Laboratório de Análises Clínicas.*

*Ao Professor **Olícius** que me auxiliou na elaboração do projeto de pesquisa. Valeu professor!*

*Ao professor **Fabiano Montiani** pelo auxílio nas análises estatísticas.*

*Ao Médico Veterinário **Frank Jonhson** da Clínica Bicho Feliz em Ponta Grossa, pela realização das ultrasonografias abdominais e também por seu interesse em minha dissertação.*

*Ao Médico Veterinário **Carlos**, do Hospital Vida, pelas radiografias.*

E as empresas que foram muito importantes para a realização desse experimento:

- Schering Plough pela doação dos vermífugos Endal Plus ®
- Neoquímica pela doação do Garbital ® (fenobarbital)
- Biovet pela doação de vermífugo líquido para filhotes (Vermivet ®)
- Fort Dodge por facilitar a compra das vacinas déctuplas.
- Unilab e Laboratório Rio Branco pela dosagem de colesterol.
- À Novarts pelo oferecimento de antipulgas (Program ®)
- Serindex pela doação dos Kits bioquímicos.

E um agradecimento especial à Kovalski Alimentos pela doação de mais de 1 tonelada de ração Canitus Júnior ®. Muito obrigada!

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE GRÁFICOS	viii
LISTA DE SIGLAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 EPILEPSIA	3
2.1.1 História da epilepsia	3
2.1.2 Definição.....	4
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA EPILEPSIA.....	5
2.4 CAUSAS	5
2.5 DIAGNÓSTICO.....	5
2.5.1 Histórico do paciente	6
2.5.2 Exames físico e neurológico	6
2.5.3 Exames complementares	7
2.5.4 Diagnóstico diferencial	8
2.6 TRATAMENTO	10
2.6.1 Tratamento de escolha.....	11
2.6.2 Tratamentos Alternativos.....	11
2.7 Fenobarbital	11
2.7.1 Farmacologia e farmacocinética	12
2.7.2 Doses e uso clínico	12
2.7.3 Interações medicamentosas	13
2.7.4 Dieta e fenobarbital	14
2.7.5 Intoxicação pelo fenobarbital	14
2.7.6 Efeitos Adversos do fenobarbital	15
2.8 PARTICULARIDADE DOS FILHOTES DE CÃES	15
3 MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1 CÃES	19
3.2 TERAPIA COM FENOBARBITAL	23

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA	23
3.3.1 Avaliação comportamental	25
3.4 COLHEITA DE SANGUE	25
3.5 EXAMES HEMATOLÓGICOS	25
3.5.1 Avaliação hematológica	26
3.5.2 Parâmetros Bioquímicos	27
3.5.3 Mensuração das proteínas plasmáticas totais.....	27
3.5.4 Dosagem de tiroxina livre (T4L)	30
3.6 ULTRASSONOGRAFIA	32
3.7 RADIOGRAFIA	32
3.8 CRONOGRAMA RESUMIDO DE EXECUÇÃO	33
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
4 RESULTADOS	34
4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA	35
4.2 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL.....	36
4.3 AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO ATRAVÉS DO PESO	36
4.4 CRISE DE ABSTINÊNCIA	37
4.5 AVALIAÇÃO HORMONAL.....	38
4.6 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA	39
4.6.1. Proteína Plasmática	42
4.7 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA	46
5 DISCUSSÃO	47
6 CONCLUSÃO	47
7 REFERÊNCIAS	61
ANEXOS.....	67

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CONDUTA PARA O DIAGNÓSTICO DAS CONVULSÕES	10
FIGURA 2 - FÓRMULA DO FENOBARBITAL	13
FIGURA 3 - FATORES QUE AFETAM A CONCENTRAÇÃO DE ENZIMAS NO SANGUE	18
FIGURA 4 - FILHOTES ALIMENTANDO-SE EXCLUSIVAMENTE DE RAÇÃO	24
FIGURA 5 - ANIMAIS GRUPO TRATAMENTO.....	25
FIGURA 6 - COLHEITA DE SANGUE	26
FIGURA 7 - EQUIPAMENTO CELM CC 530, PARA CONTAGEM DE ERITRÓ- CITOS, LEUCÓCITOS E DETRMINAÇÃO DE HEMOGLOBINA ANIMAIS DOMÉSTICOS	27
FIGURA 8 - EQUIPAMENTO DE ANÁLISE BIOQUÍMICA CELM SBA 200	31
FIGURA 9 - EQUIPAMENTO CELM SBA 2000 EM FUNCIONAMENTO	31
FIGURA 10 - EQUIPAMENTO PARA REALIZAÇÃO DO EXAME DE T4 LIVRE ..	32
FIGURA 11 - PREPARO DOS ANIMAIS COM TRICOTOMIA ABDOMINAL PARA ULTRASSONOGRRAFIA	33
FIGURA 12 - ULTRASSONOGRRAFIA ABDOMINAL	34
FIGURA 13 – LESÃO ALÉRGICA MÁCULO-PAPULAR PROVOCADA PELO FENOBARBITAL.....	36
FIGURA 14- ANIMAIS DO GRUPO TRATAMENTO EM BRINCADEIRA COM OBJETOS.....	38

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - EXAME FÍSICO	9
TABELA 2 - EXAME NEUROLÓGICO DE TRIAGEM	9
TABELA 3 - ESTRATÉGIA DO TRATAMENTO PARA PACIENTES COM EPILEPSIA	12
TABELA 4 - DIFERENÇAS DE METABOLISMO DE MEDICAMENTOS DE FILHOTES EM COMPARAÇÃO COM ADULTOS	20
TABELA 5 - VALORES SANGUÍNEOS NORMAIS PARA CÃES JOVENS COM ATÉ 12 MESES DE IDADE	22
TABELA 6 - RESULTADO DO TESTE INICIAL DE COMPORTAMENTO.....	37
TABELA 7 - PESO MENSAL DOS ANIMAIS DURANTE O EXPERIMENTO	38
TABELA 8 - VALORES DE TIROXINA LIVRE DOS ANIMAIS DO GRUPO CONTROLE E TRATAMENTO (NG/DL)	40
TABELA 9 - MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS- SÉRIE VERMELHA.....	43
TABELA 10- MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS LEUCOCITOLÓGI- COS AVALIADOS-SÉRIE BRANCA.....	43
TABELA 11- MÉDIA DE VALORES DE PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE – SÉRIE VERMELHA	44
TABELA 12 - MÉDIA DOS VALORES DE PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE – SÉRIE BRANCA	45
TABELA 13 VALORES DE PROTEÍNA PLASMÁTICA APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO	46
TABELA 14 - MÉDIA DOS RESULTADOS MENSAIS DOS VALORES DE PROTEÍNA PLASMÁTICA	47
TABELA 15- MÉDIA DOS VALORES DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS 6 MESES DE EXPERIMENTO	48
TABELA 16 - MÉDIA DOS RESULTADOS MENSAIS DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS AVALIADOS NOS FILHOS DE CÃES	48
TABELA 17 - VALOR DE COLESTEROL TOTAL DOS ANIMAIS DO GRUPO CONTROLE E TRATAMENTO DOS FILHOTES DE CÃES SUB- METIDOS AO TRATAMENTO COM FENOBARBITAL	53

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – MÉDIA DOS PESOS MENSAIS DOS ANIMAIS.....	39
GRÁFICO 2 - 1º AVALIAÇÃO DE T4 LIVRE DOS GRUPOS CONTROLE E TRATAMENTO (120 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO).....	41
GRÁFICO 3 – 2º AVALIAÇÃO DE T4 LIVRE DOS GRUPOS CONTROLE E TRATAMENTO (180 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO).....	41
GRÁFICO 4 – MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE-SÉRIE VERMELHA.....	44
GRÁFICO 5 – MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE-SÉRIE BRANCA (LEUCÓCITOS, SEGMENTADOS E LINFÓCITOS).....	45
GRÁFICO 6 – MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE-SÉRIE BRANCA (EOSINÓFILOS, MONÓCITOS E BASTONETES).....	46
GRÁFICO 7 – VALORES MENSAIS DE PROTEÍNA PLASMÁTICA.....	47
GRÁFICO 8 – VALORES MENSAIS DE URÉIA	49
GRÁFICO 9 – VALORES MENSAIS DE CREATININA	50
GRÁFICO 10- VALORES MENSAIS DE ALT.....	50
GRÁFICO 11- VALORES MENSAIS DE AST	51
GRÁFICO 12- VALORES MENSAIS DE FA	52
GRÁFICO 13- MÉDIA DO VALOR DE COLESTEROL PARA OS GRUPOS	54

LISTA DE ABREVIATURAS

AST - Aspartato aminotransferase

ALT - Alanina aminotransferase

FA - Fosfatase alcalina

GGT - Gama glutamiltransferase

T4 - Tiroxina

T4L - Tiroxina livre

VGM - Volume Globular Médio

CHGM - Concentração hemoglobina Globular Médio

RESUMO

O fenobarbital é o medicamento mais utilizado para o tratamento da epilepsia canina no Brasil. O objetivo desse trabalho foi analisar as consequências do uso do fenobarbital através da avaliação clínica dos animais, avaliação comportamental, determinação dos parâmetros hematológicos, determinação dos parâmetros bioquímicos, avaliação hormonal, avaliação radiológica e avaliação ultrassonográfica dos órgãos abdominais. Os filhotes de cães tornaram-se alvo deste estudo devido a escassez de dados na literatura. Foram utilizados 12 filhotes de cães com idade inicial de aproximadamente 60 dias, divididos em dois grupos, o grupo controle que não recebia medicamento e o grupo tratamento que recebia o fenobarbital na dose de 4mg/kg a cada 12 horas durante seis meses. No período compreendido entre junho de 2004 e janeiro de 2005 foram realizadas colheitas de sangue para avaliações hematológicas (eritrograma e leucograma) e bioquímicas (uréia, creatinina, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase e colesterol) e hormonais (dosagem de tiroxina livre). No período do experimento também foram realizadas avaliações radiológicas, através da radiografia da parte distal da ulna e ultra-sonografia abdominal e avaliação comportamental. Dentre os parâmetros hematológicos avaliados, houve diferença significativa no valor do hematócrito, que se mostrou diminuído no grupo tratamento, assim como os valores de hemácias e hemoglobina. Para as variáveis bioquímicas houve diferença estatística significativa entre os grupos em relação à uréia, ALT. Na análise comportamental os animais do grupo tratamento mostraram-se hiperativos. Nas radiografias da ulna não foram observadas alterações, contudo na ultra-sonografia abdominal, foi observada uma hiperecogenicidade do fígado em relação ao córtex renal nos animais do grupo tratamento. Na avaliação hormonal também houve diferença significativa para os valores de T4 livre. Por meio desta pesquisa foi possível verificar as consequências do uso de fenobarbital em filhotes de cães. O animal que recebe o fenobarbital pode apresentar hiperatividade, lesões de pele alérgicas do tipo maculo-papulares, hepatopatia, diminuição dos níveis de tiroxina livre, portanto o filhote de cão tratado com o fenobarbital deve ser monitorado, no aspecto clínico, comportamental, laboratorial e através da ultra-sonografia abdominal para detectar os efeitos colaterais precocemente.

Palavras-chave: fenobarbital; comportamento; análises laboratoriais; radiologia.

ABSTRACT

Phenobarbital is the most used medication for the treatment of canine epilepsy in Brazil. The scope of this paper was to analyze the consequences in using phenobarbital through clinical evaluation of animals, behavioral assessment, determination of hematological parameters, as well as the establishment of biochemical parameters, hormonal evaluation, x-ray evaluation, and the ultrasonographic evaluation of the abdominal organs. The puppies were subject of this study due to the lack of literature on the issue. Twelve puppies with an initial age of approximately 60 days were used and divided into two groups. The control group, which did not receive the medication, and the treatment group, which received phenobarbital in a 4mg/kg dose, each 12 hours, during six months. In the period between June 2004 and January 2005 blood was collected for hematological tests (red-blood count and white-blood count) and biochemical substances (urea, creatinine, alkaline phosphatase, alkaline, serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and cholesterol) and hormonal (free thyroxin dose). During the experimentation period, radiological evaluations were also carried out through x-rays of the distal part of the ulna and abdominal ultrasonography and behavioral evaluation. Among the hematological parameters evaluated, there was a meaningful difference in the haematocrit value, which presented a decrease in the treatment group, as well as the values of red blood cells and hemoglobin. For the biochemical variables there was no meaningful statistical difference between the groups in relation to the urea, ALT. In the behavioral analysis, the animals of the treatment group presented hyperactivity. No alterations were observed in the x-rays of the ulna, however in the abdominal ultrasonography, a liver hyperechogenicity was observed in relation to the kidney cortex in animals of the treatment group. In the hormonal evaluation there was a meaningful difference for the values of free T4. Through this study, it was possible to analyze the consequences of using phenobarbital in puppies. The animal which receives phenobarbital may present hyperactivity, allergic skin lesions of the maculopapular type, hepatopathy, reduction of free thyroxin level, therefore, the puppy treated with phenobarbital shall be monitored in order to observe clinical, behavioral and laboratorial aspects and through abdominal ultrasonography for early detection of collateral effects.

Descriptors: phenobarbital; behavioral, laboratory analysis; radiology.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença comum em cães e pode ser definida como uma afecção caracterizada por convulsões recidivantes (PARENT, 2000). As convulsões são distúrbios paroxísticos temporários da atividade elétrica dos neurônios cerebrais, que resultam num período de anormalidade clínica (CHRISMAN, 1997).

O tratamento da epilepsia em cães é realizado com o uso de anticonvulsivantes derivados da medicina humana. Os principais medicamentos anticonvulsivantes utilizados para o tratamento crônico da epilepsia em cães são o fenobarbital, primidona e brometo de potássio (CHRISMAN, 1997; PARENT, 2000; LÓPEZ, 2002). O fenobarbital é o medicamento mais utilizado para o tratamento da epilepsia canina, sendo considerado muito eficaz, seguro e de baixo custo, produzindo poucos efeitos colaterais (YAZAR *et al*, 2002).

O sucesso terapêutico no tratamento das convulsões é obtido quando o médico veterinário escolhe um medicamento eficaz e conhece os seus efeitos colaterais. A monitoração do paciente é necessária para acompanhar, tratar e recomendar ajuste de dose para minimizar esses efeitos (SCHWARTZA, 1986). Durante a terapia convencional com o fenobarbital é possível observar sinais como sedação, ataxia, polifagia, polidipsia, poliúria e elevação de enzimas hepáticas (YAZAR *et al*, 2002; PARENT, 2000; CHRISMAN, 1997). Um programa preventivo contra os efeitos colaterais provocados pelo fenobarbital em filhotes é essencial para garantir as necessidades gerais de saúde (HOSKINS, 1997).

A escassez de dados na literatura a respeito das conseqüências do uso do fenobarbital em filhotes, obriga os médicos veterinários utilizarem para o tratamento da epilepsia em filhotes de cães, o mesmo protocolo de tratamento, utilizado para adultos.

Visando o conhecimento dos efeitos colaterais do fenobarbital em filhotes de cães, foi realizado este experimento com os seguintes objetivos:

- a) Avaliação clínica dos animais;
- b) Avaliação comportamental ;
- c) Determinação dos parâmetros hematológicos ;
- d) Determinação dos parâmetros bioquímicos para avaliação da função renal, função hepática e dosagem de colesterol;
- e) Avaliação hormonal, através da dosagem de tiroxina livre (T4 livre).
- f) Avaliação radiológica da parte distal da ulna;
- g) Avaliação ultrassonográfica dos órgãos abdominais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPILEPSIA

2.1.1 História da epilepsia

As mais remotas descrições da epilepsia são dos egípcios e sumérios e datam de 3.500 a.C. Mas naquela época as idéias sobre a epilepsia eram vinculadas à magia, maldição e fenômenos sobrenaturais. O médico grego Hipócrates (460-377 a.C.) foi o primeiro a observar um homem com convulsão e concluir que não eram manifestações de deuses e demônios, mas um fenômeno natural de seu corpo. Os medicamentos, as dietas e os hábitos saudáveis poderiam tratar epiléticos e não os sacrifícios aos deuses, rezas ou magias. Na Idade Média, a epilepsia foi relacionada com doença mental contagiosa, tabus que persistem pela falta de informação. Na Renascença e com a revolução científica, a anatomia, fundamental para o conhecimento do corpo humano, passou a ser realmente estudada com dissecações. O livro de anatomia “De Humanie Corporo Fábrica”, de Andréa de Vesalus, concluído em 1543, é uma das obras mais importantes da história da medicina. René Descartes iniciou e desenvolveu a pesquisa neurofisiológica experimental, com vários estudos fisiológicos e anatômicos em animais investigando exaustivamente o sistema nervoso. No final do século XIX e início do século XX, um estudo realizado por Erasistrato e Herófilo na Alexandria demonstrou a região geradora das crises no cérebro humano (MIRANDA, 1999).

Nos animais, Joest (1902), descreveu doenças infecciosas que causavam epilepsia em cães como por exemplo, a hepatite infecciosa canina, cinomose e a raiva. A Bíblia também cita a epilepsia de duas pessoas. Uma em Marcos 9:14-29 que narra o tratamento de um menino que foi trazido a Jesus, passagem imortalizada nos célebres quadros de Rafael e Rubens da transfiguração de Cristo. A outra em Atos 22,6-16, que descreve a convulsão do apóstolo Paulo.

Atualmente sabe-se que a atividade convulsiva representa um distúrbio neuronal que têm início súbito e finaliza espontaneamente e que possui uma tendência á recidiva (TARGETT, 2001).

2.1.2 Definição

Epilepsia é a recorrência de crises convulsivas, que são caracterizadas por uma manifestação neuronal anormal envolvendo os neurônios corticais cerebrais, que resultam em anormalidade clínica. O estado epilético resulta de uma atividade convulsiva contínua que dura até 30 minutos, ou de crises convulsivas repetidas em intervalos breves por 30 minutos ou mais, sem recuperação completa entre as crises, o que pode constituir uma emergência médica de risco de morte. Existe a epilepsia com recorrência de crises convulsivas de origem encefálica primária em que não há nenhuma anormalidade estrutural macroscópica ou microscópica e a de origem secundária, em que as crises convulsivas resultam de encefalopatia estrutural (TILLEY e SMITH, 2003).

A epilepsia verdadeira é de origem hereditária causada por defeito bioquímico nos neurônios corticais ou em grupos de neurônios subcorticais, ou em seu meio circundante mais próximo, de modo que ocorrem, periodicamente, descargas espontâneas. A epilepsia adquirida é um resultado de agressão cerebral que produz dano cerebral residual. O dano é freqüentemente mínimo e não produz outros efeitos neurológicos além das convulsões. Uma agressão prévia, inflamatória, traumática, tóxica ou metabólica pode causar epilepsia adquirida. Apesar de o processo ativo estar resolvido, o animal continua a ter, periodicamente, convulsões. Suspeita-se que o foco de neurônios esteja bioquimicamente alterado devido à agressão e seja capaz de descarregar espontaneamente (CHRISMAN, 1997).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA EPILEPSIA

As convulsões em cães ocorrem com uma prevalência de aproximadamente 0,5% e incidência acumulativa na vida de 3% (MARCAS *et al*, 1998).

A epilepsia verdadeira ou hereditária é frequentemente citada em cães de raça, mas rara em cães mestiços.

As primeiras convulsões da epilepsia verdadeira ocorrem normalmente entre os seis meses e três anos de idade. A epilepsia adquirida pode ocorrer em cão de raça ou não. A primeira convulsão pode ocorrer em qualquer idade, mas pode haver um atraso de seis meses a três anos entre a agressão original e a primeira convulsão (CHRISMAN, 1997).

Existem poucos relatos a respeito da epidemiologia da epilepsia em filhotes de cães.

Algumas crises ocorrem em uma etapa determinada da vida e com o tempo cessam, outras podem produzir crises durante toda a vida (SILVA e JOSÉ, 2002).

2.3 CLASSIFICAÇÃO

As convulsões podem ser classificadas, em base clínica, como parciais ou generalizadas (CHRISMAN, 1997; PARENT, 2000; TARGETT, 2001).

As convulsões generalizadas são as mais comuns nos cães e representam um alastramento extensivo da atividade convulsiva. A maior parte delas pode ser descrita como convulsão tônico-clônica (generalizadas), caracterizada por atividade motora visceral e de musculatura esquelética. A convulsão (íctus) é precedida por uma fase pré-íctica variável caracterizada pela combinação de atividades visceral e motora. O animal perde contato com seu ambiente, cai de lado e fica transitoriamente apnéico. A primeira fase de uma convulsão consiste na extensão rígida dos membros e esta fase é seguida por períodos de atividade clônica de membro caracterizada por movimentos de remadas. Depois, as pupilas parecem dilatadas e o animal pode mastigar ruidosamente e salivar em profusão. Alguns animais eliminam urina e fezes. As do tipo tetânico genéricas são típicas de envenenamento por esticnina, sendo desencadeadas facilmente por ruídos e

luminosidade, e durante o estado epilético, pode ocorrer o coma ou morte (TARGETT, 2001)

As convulsões parciais possuem foco convulsivo que não se espalha e a manifestação clínica vai depender da área do cérebro afetada (CHRISMAN, 1997).

2.4 CAUSAS

As causas de epilepsia variam com a idade. TILLEY e SMITH(2003) dividiram as causas de convulsões em extra-cranianas e intra-cranianas. O grupo das causas extra-cranianas inclui um grande número de distúrbios metabólicos, que alteram a função e o metabolismo neuronais, tais como hipoglicemia, insuficiência hepática crônica, hipocalcemia, nefropatias, hipóxia, parasitismo intestinal, hipocalemia, policitemia absoluta e hipertermia. Dentre as causas intra-cranianas, tem-se a epilepsia idiopática, a encefalite provocada pelo vírus da cinomose, por toxoplasmose, raiva, criptococose e neosporose, as neoplasias, os defeitos de desenvolvimento, como por exemplo, a hidrocefalia, os traumatismos de cabeça e também por degeneração neuronal que pode ser de origem nutricional, como a deficiência de tiamina , ou ainda por intoxicações.

A grande maioria das convulsões não possui uma causa definida, são as chamadas convulsões idiopáticas (SCHWARTZA, 1986).

2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico baseia-se em dados do histórico do animal, de exames físicos, exames neurológicos e exames complementares (CHRISMAN, 1997; MARCAS *et al*, 1998; PARENT, 2000; TARGETT, 2001; SILVA e JOSÉ, 2002).

O diagnóstico correto é muito importante para o médico veterinário decidir a medicação sem riscos para o paciente. Um erro de diagnóstico leva a consequências graves, pois o paciente deverá utilizar o medicamento por um longo período e correr os riscos dos efeitos colaterais da medicação, principalmente no caso de fêmeas gestantes, já que este medicamento produz efeitos nocivos ao feto (SILVA e JOSÉ, 2002).

2.5.1 Histórico do paciente

O diagnóstico da epilepsia é baseado predominantemente no histórico do paciente (MARCAS, 1998). A anamnese deve ser completa e deverá conter informações sobre antecedentes familiares de epiléticos, antecedentes do paciente como más formações congênitas, enfermidades hereditárias, enfermidades adquiridas, ocorrência de traumatismos, fármacos tóxicos utilizados, acesso às plantas tóxicas, idade do início das crises. As perguntas relacionadas com as características das crises também devem ser feitas, tais como horário de início, fatores desencadeantes, sinais que antecedem as crises, pormenores dos acontecimentos durante a crise e período pós-convulsivos (SILVA e JOSÉ, 2002).

TARGETT (2001) orienta o uso de uma lista de avaliação anamnética com pontos de informação que podem ser úteis na tentativa de encontrar a causa das convulsões:

A) Idade

Nos animais com menos de um ano de idade, considerar hidrocefalia, cinomose, epilepsia idiopática, envenenamento por chumbo, parasitismo gastrointestinal, desvios porto cavais e doenças do armazenamento. As causas neoplásicas (insulinomas e tumores cerebrais) são mais comuns em animais com mais de cinco anos de idade.

B) Raças

A epilepsia idiopática é particularmente comum em cães de raça.

C) Estado de vacinação

Considerar cinomose se o animal não foi vacinado e também apresentar outros sinais clínicos da doença, como secreção óculo-nasal, tosse, espirros, vômitos e diarreia.

D) Descrição da convulsão

Questões a serem aplicadas a proprietários de animais epiléticos.

- A convulsão foi precedida por alterações comportamentais?
- Os sinais do SNC ou as anormalidades comportamentais ficam evidentes? Se presentes, avaliar a progressão dos sinais. Quais os sinais após a convulsão?
- Qual a duração da convulsão?

- Houve movimentos de remadas e/ ou corridas, defecação e micção involuntários?
- Houve perda de consciência?
- As convulsões são precipitadas por excitação ou exercícios ou estão associadas a eles, ou ocorreram após o sono?
- Alguma relação com a alimentação?
- Frequência/ duração de tempo entre convulsões sucessivas?
- Grupos de convulsões, ou seja, várias em um dia?

E) Ambiente

- Se aplicável, os companheiros de ninhada estão exibindo sinais semelhantes?
- Fonte de chumbo, por exemplo, tinta ou linóleo?
- Exposição a toxinas, por exemplo, metaldeído, organoclorado, inseticidas organofosforados ou fenóis.

F) Histórico de trauma

G) Outros sinais de doenças sistêmicas ou endocrinopatias, tais como poliúria, polidipsia, polifagia, alopecia entre outros.

2.5.2 Exames físico e neurológico

O exame físico pode ser útil para detectar uma doença em outros sistemas do organismo que possa afetar o cérebro, causando convulsões secundárias ou concomitantes. Um déficit neurológico encontrado no exame específico do sistema nervoso pode indicar uma lesão que produziu o foco convulsivo, mas o exame físico e neurológico de animais com epilepsia costuma ser normal (SILVA *et al*, 2002). Os exames físicos e neurológicos devem ser detalhados como os apresentados na Tabela 01 e Tabela 02.

TABELA 1 - EXAME FÍSICO

<i>PESO:</i>	<i>VACINAÇÃO:</i>	<i>DESVERMINAÇÃO:</i>	<i>TEMPERATURA:</i>	Anormalidades
Aparência Geral	Condições do corpo: magro, obeso. Modificações do peso: aumento, decréscimo. Observação visual: mucosas injetadas, pálidas, cianóticas, ictéricas, normais.			
Tecido cutâneo	Condições do pelo. Alopecia Pele: desidratada, lesões, tumores, dedos/unhas. Corte de unhas. Ectoparasitos. Glândulas anais			
Tecido Muscular e ósseo	Postura, tendões, posição da cabeça e pescoço. Palpação da articulação da cabeça e pescoço			
Aparelho Circulatório	Pulso □ min Características, vibração, arritmia. Bulhas, sopros, tosse noturna, edema, ascite.			
Aparelho Respiratório	Mov. Respiratórios □ min Descarga nasal, tosse, dispnéia, inspiração, expiração. Pulmão direito: seco, úmido. Pulmão esquerdo: seco, úmido.			
Aparelho Digestivo	Halitose. Apetite. Boca. Dentes. Tonsilas. Glândulas. Vômitos. Diarréia Palpação abdominal: cólon, intestino delgado, baço e fígado. Fezes: frequência, cor, consistência. Parasitas: Ancilóstomo, Trichuris, Cestoda, Dipilidium, Toxocara.			
Aparelho Geniturinário	Ingestão de água: aumento, decréscimo, normal. Produção de urina: aumento, decréscimo, normal. Palpação: bexiga, rins. Macho: pênis, prepúcio, escroto, testículo, próstata. Fêmea: vulva, secreção vaginal, última ninhada, dificuldade de parto, glândula mamária, mamilos.			
Olhos	Pálpebras: epífora, glândula da 3ª pálpebra. Esclera: injetada, ictérica. Córnea: úlcera, laceração, ceratite. Pupila: miose, midríase, reflexo luminoso. Cristalino: catarata, esclerose.			
Aparelho Auditivo	Ponta da orelha: lesões, feridas, perda de pelo, armação. Canal auditivo: cera, infecção, pelos, sujeira, surdez.			
Sistema Nervoso	Disposição. Hérnia de disco, traumatismo, ataques epiléticos. Perda de consciência. Perda da motricidade. Reflexos			
Linfonodos	Cervical, axilar, poplíteo, mesentéricos, inguinais.			

Fonte: Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná

TABELA 2 - EXAME NEUROLÓGICO DE TRIAGEM

	<i>GERAL</i>	<i>CABEÇA</i>	<i>OLHOS</i>	<i>MEMBROS</i>
Observação	Marcha Postura Estado Mental	Posição (+/- inclinada) Função Maxilar Lábios (+/- queda) Mobilidade lingual Músculos temporais (+/- atrofia)	Posição Movimentos Tamanho Pupilar	Arrastamento Apoio nos nós dos dedos Atrofia muscular
Teste	Hiperestesia Reflexo panicular Tônus anal Tônus caudal	Tônus maxilar Deglutição Engasgo Sensação facial Reflexo palpebral	Resposta à ameaça Reflexo luminoso pupilares Reflexos oculovestibulares Exame fúndico	Propiocepção Saltitamento Reflexos: da retirada patelar

Fonte: TARGETT (2001) modificada

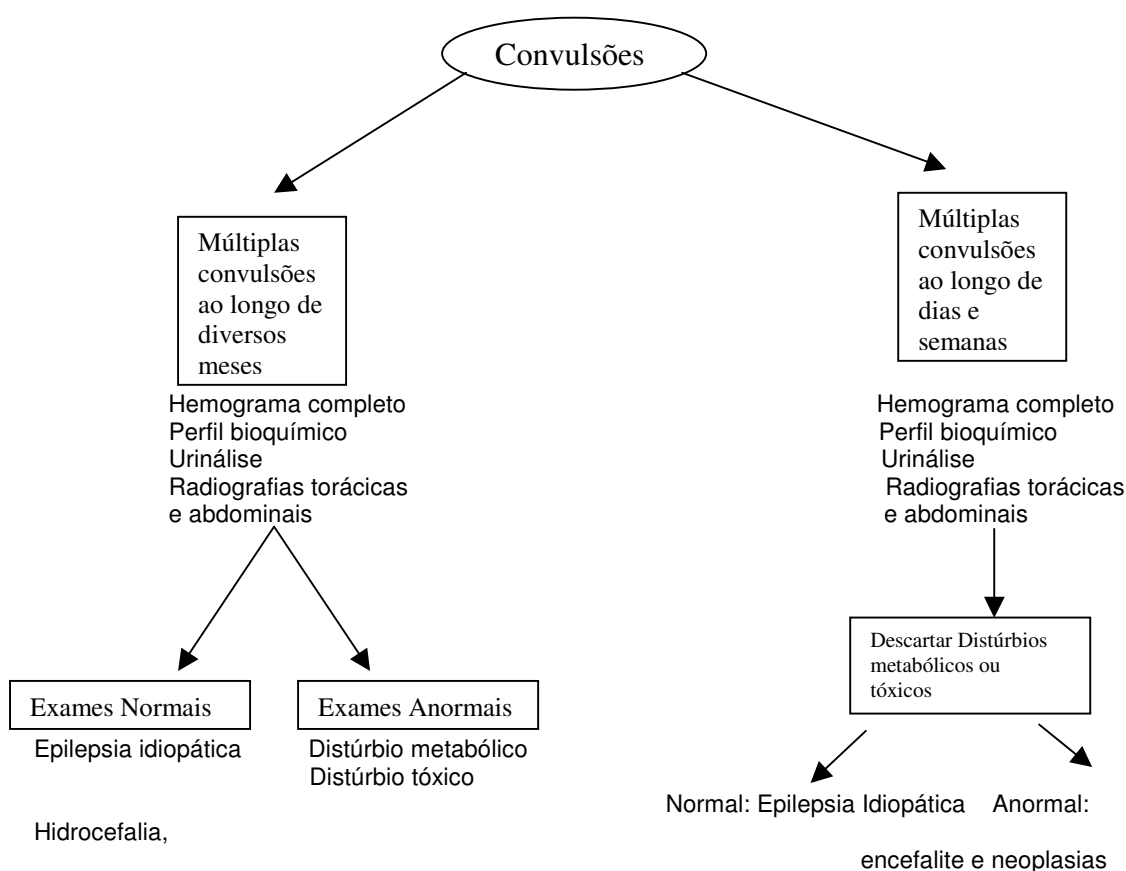
+: positivo
-: negativo

2.5.3 Exames complementares

A avaliação laboratorial objetiva detectar os distúrbios sistêmicos associados às convulsões (SILVA e JOSÉ, 2002). Os exames que devem fazer parte da investigação da causa do problema são: hemograma completo, mensuração da glicose sanguínea e urinálise. Estas análises identificam geralmente uma causa extra -craniana quando combinadas com a anamnese, resenha, o padrão convulsivo e o exame físico (PARENT, 2000). Nos casos de doenças virais, fúngicas, riquetsiais e por protozoários, é indicada sorologia se houver sinais sistêmicos e anormalidades laboratoriais. O ideal seria realizar exames como ressonância magnética e eletro encefalograma, mas são de difícil acesso para animais (TILLEY e SMITH, 2003).

Na Figura 1 encontra-se uma conduta a ser seguida para se obter o diagnóstico das convulsões.

FIGURA 1: Conduta para o diagnóstico das convulsões



2.5.4 Diagnóstico diferencial

Muitos eventos podem ser confundidos com as convulsões, incluindo a síncope, as desordens de movimento, distúrbios obsessivos compulsivos e distúrbios do sono (PARENT, 2000).

Segundo SILVA e JOSÉ (2002), a entidade mais comum confundida com as convulsões é a síncope. Os estudos com voluntários demonstraram que é comum durante a síncope, movimentos clônicos, mioclônicos ou distônicos que terminam em desmaios. Estes movimentos, entretanto, raramente persistem além de 5 a 10 segundos e não existe uma progressão organizada observada em uma crise convulsiva.

2.6 TRATAMENTO

O principal objetivo terapêutico consiste na interrupção das convulsões e na redução da frequência de sua ocorrência, além do tratamento de qualquer afecção subjacente. O estado epilético consiste numa emergência clínica, visto que convulsões prolongadas resultarão em lesão cerebral decorrente da hipóxia, hipoglicemia, acidose láctica, hipotermia e edema cerebral (CHRISMAN, 1997).

Existe certa controvérsia a respeito do tratamento da primeira crise convulsiva. Alguns autores acreditam que o tratamento da primeira crise deve ser realizado, enquanto que outros autores acreditam que a recidiva da convulsão confirma o diagnóstico de epilepsia (SILVA e JOSÉ, 2002).

2.6.1 Tratamento de escolha.

A administração crônica de medicamentos anticonvulsivantes é o tratamento de escolha para a epilepsia. A similaridade clínica dessa afecção em humanos e cães faz com que os estudos com esta espécie representem o esclarecimento da eficácia de medicamentos antiepiléticos em humanos (SCHWARTZA, 1986). Quando as convulsões têm origem extra-craniana (doenças tóxicas e metabólicas), o uso de anticonvulsivantes é contra-indicado, devendo-se tratar a causa primária (ARIAS e NETO, 1999).

As convulsões tendem a se resolver espontaneamente em filhotes, e assim como em crianças, os autores sugerem que a medicação seja suspensa após

seis meses se os filhotes não estiverem apresentando convulsões (HOSKINS *et al*, 1997).

O protocolo emergencial da convulsão é a administração intravenosa de diazepam (0,5-1,0 mg/kg), oxigenoterapia e administração de glicose, no caso de hipoglicemia e gluconato de cálcio (FOTIN, 2002).

A Tabela 3 apresenta uma conduta para o tratamento da epilepsia em cães.

TABELA 3 - ESTRATÉGIA DO TRATAMENTO PARA PACIENTES COM EPILEPSIA

<i>ESTABELECE O DIAGNÓSTICO PARA CADA PACIENTE</i>
Selecionar os medicamentos apropriados
Dos medicamentos apropriados, escolher o melhor agente para o paciente
Iniciar a medicação em dosagens recomendadas
Se necessário aumentar a dose até o controle das convulsões
Se o controle das convulsões não for conseguido, associar outro medicamento
Fonte: GARCIA <i>et al</i> (2002) modificada

2.6.2 Tratamentos alternativos

A acupuntura é uma alternativa para o controle das convulsões (CHRISMAN, 1997), bem como a dieta cetogênica em crianças que é rica em lipídeos e pobre em carboidratos e moderada concentração protéica (INUZUCA *et al*, 2004).

2.7 FENOBARBITAL

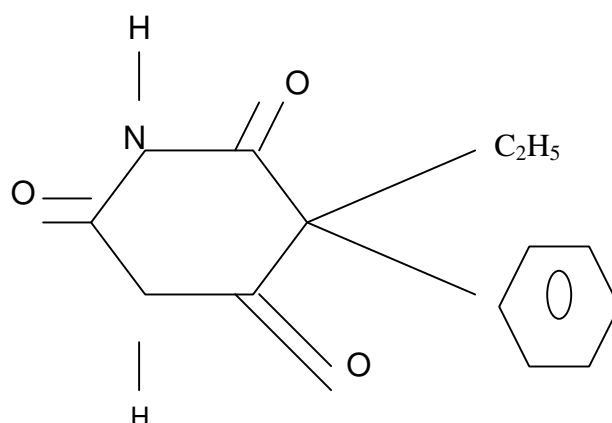
O fenobarbital é um derivado do ácido barbitúrico, sendo sintetizado pela primeira vez em 1912, na Alemanha, e patenteado sob o nome comercial de Luminal (BOOTH, 1992).

Sob o nome barbitúrico, há uma gama de substâncias depressoras do sistema nervoso central com propriedades farmacológicas semelhantes, porém diferentes entre si na duração e rapidez de sua ação, bem como sua potência. O ácido barbitúrico origina a fórmula dos compostos mais propriamente chamados barbitúricos ou oxi-barbitúricos, dos quais aqueles que têm o substituto 5-fenil possuem uma atividade anticonvulsivante seletiva. Nesse grupo se encontra o fenobarbital (ARIAS e NETO, 1999).

O fenobarbital atua no receptor GABA, bloqueando a entrada de cálcio nas terminações pré-sinápticas, inibindo a transmissão do neurotransmissor glutamato (RHO e SANKAR, 1999).

Como todo barbitúrico, o fenobarbital é quimicamente uma diamida cíclica de seis carbonos. A fórmula molecular está representada na Figura 2.

FIGURA 2 - Fórmula do fenobarbital



Fonte: VARONA *et al*, 2001

2.7.1 Farmacologia e farmacocinética

O mecanismo de ação do fenobarbital não está totalmente esclarecido (VARONA *et al*, 2001), mas se sabe que seus principais efeitos de ação são a elevação do limiar convulsivo e a facilitação da inibição sináptica medida pelo ácido-gama-aminobutírico, reduzindo a excitabilidade neuronal. Também inibe a difusão do foco epiléptico para outras áreas encefálicas, reduz a intensidade das convulsões, diminui sua duração e frequência, prevenindo efeitos colaterais como degeneração ou morte neuronal, decorrentes da atividade convulsiva repetida (ARIAS e NETO, 1999).

Após administração oral, o fenobarbital é completamente absorvido sendo clinicamente efetivo de 14 a 24 horas após a administração. A metabolização ocorre no fígado e os metabólitos são excretados pelo rim (YAZAR *et al*, 2002). A união às proteínas plasmáticas é cerca de 40-60% da concentração total presente no plasma. O medicamento alcança rapidamente o cérebro devido a sua afinidade por lipídeos e proteínas cerebrais. Cerca de 25% da dose é excretada pelos rins, e a excreção depende do pH da urina, que quanto mais alcalina, maior a excreção (VARONA *et al*, 2001; YAZAR *et al*, 2002; GORNIK e SPINOSA, 2003).

Devido a sua meia-vida longa que varia de 40 a 140 horas dependendo do paciente, são necessários 8 a 18 dias para se alcançar um nível sérico estável (entre 20-45 mg/ml). Para que isso ocorra, deve ser administrado a cada 12 horas na maioria dos cães. Nos 18 dias subseqüentes do início da terapia e após cada ajuste de doses, o paciente ainda pode apresentar convulsões, porque a concentração plasmática terapêutica ainda não foi atingida (LOPÉZ, 2002).

2.7.2 Doses e uso clínico

Em cães as doses iniciais variam de 3,0 a 5,0 mg/kg via oral, a cada 12 horas. Alguns cães necessitam de até 30 mg/kg a cada 12 horas para manter a concentração sérica terapêutica (TILLEY e SMITH, 2003). Se mesmo com a dose máxima não se conseguir controlar as convulsões, o ideal seria incluir outro medicamento como o brometo de potássio (LÓPEZ, 2002).

O fenobarbital pode induzir ou agravar as convulsões quando ocorre abstinência do medicamento (OTOOM e HADIDI, 2000).

2.7.3 Interações medicamentosas

O fenobarbital acelera a atividade das enzimas microssomais hepáticas (ATESSAHIN *et al*, 2004; ARIAS e NETO, 1999, YAZAR *et al*, 2001; BURT e JAMES, 1994; GRAHAM *et al*, 2002), o que parece estar relacionado à dose utilizada. Portanto, após o uso prolongado, aumenta a velocidade de eliminação dos fármacos metabolizados pelo fígado, assim como sua própria taxa metabólica. O fenobarbital produz diminuição de sua própria concentração sérica. Em alguns pacientes existe a necessidade de aumentar a dose ou a freqüência de administração para manter a ação terapêutica.

Por outro lado, medicamentos que inibam o metabolismo enzimático hepático podem prejudicar o tratamento. Assim, a administração de cimetidina, cloranfenicol e cetoconazol pode aumentar a concentração sérica do fenobarbital, o que pode levar a toxicidade (ARIAS e NETO, 1999). Os fármacos que podem aumentar as concentrações séricas do fenobarbital são muitos porque este possui vias metabólicas que produzem dois metabólitos principais, o parahidroxifenobarbital e o fenobarbital N-glicosídeo (ROMERO *et al*, 2003).

BAI e ABRANSON (1982), demonstraram que o uso do fenobarbital acarreta uma diminuição significativa do nível do medicamento propranolol.

A associação de fenobarbital com diazepam parece ser benéfica para o tratamento das convulsões febris (MASUKO *et al*, 2003).

O fenobarbital diminui os níveis plasmáticos pela aceleração hepática de corticosteróide, anticoagulantes cumarínicos, hipoglicemiantes orais, anticoncepcionais hormonais, griseofulvina, teofilina, doxiciclina, antidepressivos, beta-bloqueadores, digoxina, codeína, relaxantes musculares, por indução de seu metabolismo, havendo necessidade de aumentar a dose desses fármacos (VARONA *et al*, 2001).

2.7.4 Dieta e fenobarbital

MAGUIRE *et al* (2000) observaram que uma dieta com restrição de lipídeos e proteínas, de um animal submetido ao tratamento com fenobarbital, induz significativamente a um aumento da atividade da fosfatase alcalina.

MASON (2002) considera essencial a suplementação de vitamina D para pacientes que recebem o fenobarbital, pois este medicamento interfere no metabolismo desta vitamina, podendo ocorrer até osteomalácia em indivíduos com mínima exposição ao sol ou deficiência de vitamina D na dieta. Este mesmo autor afirma que a vitamina B₆ é capaz de reduzir o nível sérico de fenobarbital e também que a deficiência de ácido fólico que aumenta o risco de anemia, pode ser causada pelo fenobarbital, mas a suplementação causa diminuição do nível sérico do medicamento.

Um estudo a respeito da interação de dietas com o uso de fenobarbital demonstrou que em pacientes com restrição de proteínas e gordura na dieta, a meia-vida do medicamento era reduzida e a taxa de eliminação do medicamento aumentada. A indução da atividade da fosfatase alcalina era maior nos grupos com restrição de proteínas e de gordura (GASKILL^b *et al*, 2004).

2.7.5 Intoxicação pelo fenobarbital

Considera-se que um paciente está intoxicado pelo fenobarbital, quando apresenta os seguintes sinais: depressão respiratória, transtornos hemodinâmicos, transtornos cutâneos (escarificações, eritemas e bolhas) e hipotermia. O tratamento é realizado através de intubação e fornecimento de oxigênio, lavagem gástrica, carvão ativado e diurese forçada, com alcalinização da urina (MUNNÉ, 2003).

2.7.6 Efeitos adversos do fenobarbital

Os efeitos adversos do fenobarbital foram relatados para cães adultos na pele, no fígado, na concentração de tiroxina livre, no pâncreas e na homeostasia do cálcio

a) Pele

CRIADO *et al* (2004) relataram que o uso de fenobarbital pode provocar reações alérgicas cutâneas e comentaram a existência de três marcadores clínicos de gravidade, frente a esse tipo de reação: febre, linfadenopatia e acometimento cutâneo extenso. Nos casos de reação a droga com acometimento cutâneo extenso, com ou sem linfadenopatia, há necessidade de investigação laboratorial com hemograma completo e provas de função hepática. A disseminação de um quadro maculo-papular causado por drogas pode levar ao surgimento da síndrome eritrodérmica, considerando-se que os diversos tipos de reações cutâneas causadas por drogas (incluindo dermatite de contato, fotossensibilização e reações maculopapulosas) seriam responsáveis por cerca de 7,3% dos casos de eritrodermia. Os quadros de eritrodermia secundária à reação a drogas, ao contrário das eritrodermias devidas a outras etiologias, são em geral de instalação rápida e tendem a regredir rapidamente com a retirada do medicamento envolvido. Uma a quatro semanas após o início do uso da droga surgem prurido associado ao eritema difuso, envolvendo cerca de 90% da superfície corpórea, e linfadenopatia, seguida por descamação que, quando aguda, esfolia grandes lamelas de epiderme e, quando crônica, produz pequenos elementos. Ocorrem prurido e sensação de queimação difusa.

b) Tiroxina

O fenobarbital é capaz de interferir na concentração do hormônio tiroxina livre (T4I) em cães adultos, pois acelera a eliminação hepática, mas não possui efeito na glândula tireóide (DAMINET e FERGUSON 2003; MULLER^b *et al*, 2000). O nível sérico de T4 diminuiu em 50% na 27ª semana de terapia de cães adultos, mas os animais não apresentaram sinais clínicos. A dose não foi relacionada com a concentração de T4 (SCHUBERT, 2002).

c) Fígado

Em cães, o fenobarbital induz o sistema de enzimas microsossomais P450 (VENDITT *et al*, 1998; GRAHAM *et al*, 2002; KIMETT *et al*, 1996), que catalisam reações de oxidação, bioativando a molécula, podendo resultar em toxicidade celular (VARGAS *et al*, 1997).

Em cães adultos, o fenobarbital causa aumento dos níveis séricos de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase (CHRISMAN, 1997; ARIAS *et al*, 1999; FOSTER, *et al* 2000; MULLER^a *et al*, 2000; PARENT, 2000; YAZAR *et al*, 2002; SCHUBERT, 2002; ATESSAHIN *et al*, 2004;) e fosfatase alcalina, com três meses de uso, mas não causa aumento sérico da gamaglutamiltransferase, bilirrubina, colesterol ou na concentração de proteína total (FOSTER, *et al* 2000). As enzimas hepáticas aspartato amino transferase (AST), alanina amino transferase (ALT), e fosfatase alcalina (FA) que metabolizam medicamentos podem ser induzidas pelo fenobarbital também em filhotes de cães (HOSKINS, 1997).

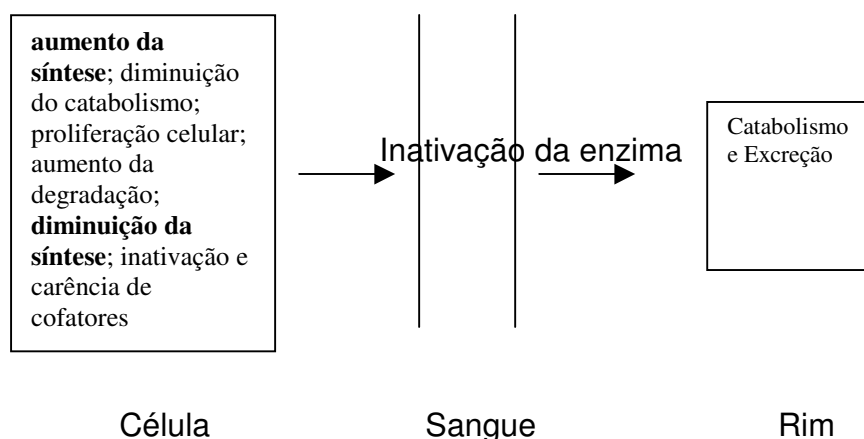
A elevação da atividade enzimática sérica está relacionada com o grau de lesão dos hepatócitos. Existem duas categorias gerais de enzimas hepáticas, as enzimas transaminases: ALT e AST, que são indicadoras de lesão hepática, e as enzimas fosfatase alcalina e a gamaglutamiltransferase que indicam obstrução biliar. As enzimas ALT e AST permanecem na circulação sanguínea quando existem lesão na célula hepática (BURT e JAMES, 1994). A ALT é indicadora mais específica da inflamação hepática do que a AST, pois esta pode estar em concentração mais elevada em enfermidades de outros órgãos, como coração e músculo. A ALT tem um pico de liberação no sangue de três ou quatro dias após a

lesão, mas retorna ao normal após 15 dias. A persistência dos valores elevados indica uma lesão crônica (BURT e JAMES, 1994).

O grande problema em relação ao diagnóstico das doenças hepáticas e principalmente das doenças inflamatórias, é que elas apresentam sinais clínicos e bioquímicos inespecíficos, e quando esses sinais se tornam específicos, o parênquima hepático já está seriamente comprometido. Para detectar alterações dos níveis séricos das enzimas, há necessidade de que no mínimo 70% do parênquima hepático esteja lesado. As alterações de dimensão são no mínimo 15% do órgão comprometido (CARVALHO, 2004).

Na figura 3 estão os fatores que afetam a liberação de enzimas na corrente sanguínea:

FIGURA 3 - Fatores que afetam a concentração de enzimas no sangue



Fonte: BURT *et al*, 1994

Os níveis séricos aumentados de ALT e AST são utilizados para marcar hepatotoxicidade (ATESSAHIN *et al*, 2002) assim como a anamnese, o exame físico e apoio radiográfico e ultrassonográfico (TOSTES e BANDARRA, 2002). Os sinais clínicos de hepatotoxicidade são vômitos, perda de peso, depressão, icterícia, mudança na cor das fezes, pelagem opaca e coagulopatia.

O exame ultrassonográfico tem sido considerado uma das melhores maneiras de se avaliar doenças hepáticas. O exame permite analisar a anatomia intra-hepática de maneira segura e não evasiva e acrescentar informações ao diagnóstico, mesmo antes de serem observadas alterações pela radiografia ou nos exames laboratoriais. As indicações da ultra-sonografia hepática incluem hepatomegalia, massas abdominais, icterícia, ascite, suspeita de ruptura

diafragmática, perda de peso, pesquisa de metástases, guia de biópsias e monitoramento de tratamentos. Os métodos de diagnóstico como a biópsia e as laparotomias são contra-indicados em pacientes com função hepática severamente comprometida. Nesses casos o exame ultrassonográfico é extremamente importante sendo possível avaliar anormalidades do parênquima, superfície e fluxo dos vasos hepáticos (CARVALHO, 2004).

d) Outros

Não foi observado nenhum efeito significativo do fenobarbital em qualquer dos testes da função adrenal (MULLER^b *et al*, 2000).

No estudo retrospectivo de GASKILL^a (2000), 10% dos cães desenvolveram pancreatite quando havia combinação de brometo de potássio e fenobarbital, mas não foi observado em cães tratados somente com fenobarbital.

Em humanos, sabe-se que o tratamento prolongado com medicamentos anticonvulsivantes pode levar a alteração na homeostasia do cálcio. No trabalho de MASCARENHAS *et al* (1999), ratos tratados com fenobarbital apresentaram peso corpóreo mais baixo que o do grupo controle, justificada pela calcificação inadequada.

O uso de fenobarbital deve ser evitado em fêmeas gestantes, pois provoca sonolência, sucção fraca e ganho ponderal de peso insuficiente nos lactantes (ISSLER *et al*, 2000).

2.8 PARTICULARIDADE DOS FILHOTES DE CÃES

Existem algumas diferenças fisiológicas, de metabolismo, de comportamento que caracterizam os filhotes em relação aos cães adultos.

As diferenças de metabolismo de cães filhotes em comparação aos adultos estão representadas na Tabela 4

TABELA 4 - DIFERENÇAS DE METABOLISMO DE MEDICAMENTOS EM GERAL DE FILHOTES EM COMPARAÇÃO COM ADULTOS

DIFERENÇA	SEQÜELAS	POSSÍVEL SIGNIFICADO CLÍNICO
Esvaziamento gástrico diminuído e peristaltismo irregular	Absorção lenta e concentração plasmática do medicamento mais baixa	Fracasso terapêutico pode ser preciso aumento da dose
Permeabilidade intestinal aumentada	Velocidade de absorção oral aumentada e concentração plasmática máxima mais alta	Concentrações tóxicas
pH gástrico aumentado	Absorção oral diminuída, concentração plasmática aumentada e maior duração do medicamento.	Concentrações tóxicas
Maior quantidade de água corpórea	Distribuição aumentada de medicamentos, concentração plasmática mais baixa, porém meia-vida mais longa.	Pode ser indicado aumento da dose, porém, maior intervalo de administração.
Concentrações mais baixas de proteínas plasmáticas	Ligação diminuída de medicamentos ligados à proteína, meia-vida mais curta	Toxicidade pode ser necessária maior intervalo entre as doses.
Excreção renal diminuída	Depuração menor dos medicamentos excretados pelo rim e produtos do metabolismo de fármacos da fase II e meia-vida mais longa	Concentrações tóxicas

Fonte: HOSKINS et al, 1997 (modificada)

Assim, é muito importante o conhecimento dessas diferenças para tentar evitar as reações adversas induzidas pelos medicamentos.

Com relação ao comportamento, cães muito jovens ficam angustiados e resistem à manipulação, mesmo para procedimentos muito simples. Estes animais vocalizam com intensidade, mas normalmente não mordem e nem arranham (BREAZILE, 1978).

No estudo da hematologia, sabe-se que os cães nascem com eritrócitos grandes e com valores de hematócrito relativamente elevados. Os eritrócitos são progressivamente substituídos por células com volume normal, e o valor do volume globular médio (VGM) torna-se normal por volta dos 2 a 3 meses. Os eritrócitos circulantes de cães saudáveis em crescimento são discos bicôncavos com palidez central. Ocasionalmente são encontrados alguns eritrócitos policromáticos, e eritrócitos nucleados e/ou corpúsculos de Howell Jolly em esfregaços de sangue de cães jovens. Frequentemente existe um estado anêmico e representa uma adaptação fisiológica ao ambiente extra-uterino e não um processo patológico. É comum ocorrer anemia hemolítica de corpúsculo de Heinz, causada por medicamentos em filhotes (HOSKINS, 1997).

Os valores do hematócrito declinam até o ponto mais baixo de cerca de 30% por volta das 4 a 6 semanas. Em seguida, os valores do hematócrito aumentam progressivamente até a faixa de referência do adulto, por volta dos 6 a 12 meses.

Com relação aos leucócitos, cães filhotes saudáveis em fase de crescimento apresentam uma leucocitose fisiológica em resposta à apreensão ou excitação criada durante a contenção manual e a colheita de sangue. A leucometria inicial é alta por ocasião do nascimento, declina durante a fase de aleitamento e aumenta abruptamente com o desmame que ocorre por volta de 60 dias. O valor de linfócitos é alto pois a maior parte é produzida em locais extra medulares como o timo, baço, tonsilas, tecido linfóide associado ao intestino e tecido linfóide associado aos brônquios (HOSKINS, 1997).

Com relação às enzimas, as atividades de ALT e AST dos filhotes estão dentro dos limites normais para adultos, mas a enzima FA pode estar até 25 vezes aumentada até 56 dias devido à atividade osteoblástica. (HOSKINS, 1997).

Os valores apresentados na Tabela 5 refletem dados médios coletados de 750 animais com até 12 meses de idade. Os valores foram estabelecidos no centro de pesquisas de animais de estimação da Ralston Purina.

TABELA 05 - VALORES SANGUÍNEOS NORMAIS PARA CÃES
JOVENS COM ATÉ 12 MESES DE IDADE

EXAME DE SANGUE	MACHO	FÊMEA
Hemoglobina (g/100 ml)	10,7	11,2
Hematócrito (%)	33,9	36,0
Creatinina (mg/100 ml)	0,62	0,72
Hemácias (milhões/ mm ³)	5,09	5,06
Leucócitos (milhares/ mm ³)	17,1	15,9
Neutrófilos (%)	68	69
Linfócitos (%)	24	21
Monócitos (%)	6	7
Eosinófilos (%)	3	5
Basófilos (%)	Raro	Raro
Colesterol (mg/ 100ml)	189	195
Fosfatase alcalina (UI/l)	61	62
ALT (UI/l)	22	26
AST (UI/l)	36	34
Índice de tiroxina livre	2,46	2,49

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido em um canil no município de Ponta Grossa, Paraná, no período de junho de 2004 a fevereiro de 2005. As amostras foram processadas no Laboratório de Patologia Clínica da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba, Paraná.

3.1 CÃES

Para o presente estudo foram utilizados 12 filhotes de cães sem raça definida com idade inicial de aproximadamente dois meses. Foi aplicada uma anamnese aos antigos proprietários com função de investigação do estado de saúde destes animais, sendo que a ficha encontra-se no Anexo 1.

Os filhotes foram submetidos a um período de adaptação de 30 dias, tempo necessário para a realização de um exame físico detalhado, com registro do peso corpóreo, temperatura retal, aferição das frequências respiratória e cardíaca, obtenção do tempo de preenchimento capilar. A auscultação do tórax e palpação do abdome foram feitas para detectar anormalidades físicas. A cavidade oral foi analisada para detectar possíveis enfermidades. A pele, pelagem e os condutos auditivos foram examinados para detectar problemas de infecção bacteriana, parasitos externos ou dermatofitose.

No período de adaptação, os filhotes receberam vacina déctupla¹, foram desverminados² e se administrou tratamento antipulgas³. Foram realizadas também análises laboratoriais 15 dias antes do início da terapia com o fenobarbital, como hemograma completo, teste de função renal através da mensuração de uréia e creatinina e teste de função hepática, com a determinação das enzimas ALT, AST e FA, para comprovar a sanidade dos animais.

Durante os primeiros meses de experimento ocorreram alguns óbitos devido a ocorrência de cinomose. E esses animais foram substituídos.

No local do experimento, os animais eram mantidos em grau adequado, como demonstrado pela análise das cinco liberdades. Os cães recebiam alimentação⁴ e água à vontade, estavam livres de qualquer desconforto, de dor,

doenças ou ferimentos, estavam livres de medo ou sofrimentos, e tinham liberdade para expressar o seu comportamento natural.

Durante o experimento os animais permaneceram soltos, sendo observados constantemente, recebendo água e ração á vontade (figura 4).

Os animais eram avaliados diariamente sob o aspecto clínico e comportamental, sendo pesados, desverminados e submetidos a exame físico completo a cada 15 dias.



FIGURA 4 - Filhotes alimentando-se exclusivamente de ração

Os animais foram identificados e separados em dois grupos de seis animais:

- GRUPO 1: Controle; sem administração de fenobarbital. Os cães do grupo controle foram identificados como cão 01, 02 , 03 , 04, 05 e 06.

- GRUPO 2: Tratamento; os animais receberam fenobarbital, na dose terapêutica de aproximadamente 4mg/kg a cada 12 horas durante, seis meses. Os cães do grupo tratamento foram identificados como 07, 08, 09, 10, 11 e 12.

1. Duramune Max®- Fort Dodge
2. Endal Plus®- Schering Plough e Vermivet Filhotes- Biovet
3. Program®- Novarts
4. Canitus Júnior®- Kowalski Alimentos



FIGURA 5. Animais do Grupo Tratamento

3.2 TERAPIA COM FENOBARBITAL

Os animais do grupo tratamento (cães 07, 08, 09, 10, 11 e 12) receberam o fenobarbital⁶, por via oral nos horários de 11:00 horas e 23:00 horas durante seis meses.

3.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

3.3.1 Exame físico:

A inspeção visual dos animais era realizada constantemente. Um exame físico completo e o registro do peso corpóreo foram realizados a cada 15 dias. O exame físico compreendeu a aferição da temperatura retal, das frequências respiratórias e cardíacas, bem como o tempo de preenchimento capilar, a auscultação do tórax e palpação abdominal. A cavidade bucal, pele, a pelagem e os condutos auditivos também foram examinados.

3.3.2 Avaliação comportamental

A avaliação comportamental inicial foi realizada baseada em um teste sugerido por DEHASSE *et al* (1995) no Anexo 2 e a avaliação diária era baseada em alterações do resultado deste teste.

6. Garbital®- Neoquímica

A observação das alterações de comportamento dos filhotes era realizada constantemente.

3.4 COLHEITA DE SANGUE

As colheitas de sangue foram realizadas, submetendo-se os animais ao jejum alimentar pré-colheita de aproximadamente 8 horas para ambos os grupos. Os animais foram preparados através de uma depilação e a colheita era realizada através da punção da veia jugular até os quatro meses de idade e após quatro meses de idade, a colheita era realizada através da punção da veia cefálica.

As colheitas de sangue foram realizadas nos dias 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180. As amostras foram processadas para a realização do hemograma completo, enzimas hepáticas (ALT, FA, AST), e dosagem de uréia e creatinina. Os animais foram pesados e desverminados e avaliados através do exame físico a cada 15 dias.



FIGURA 6 - Colheita de sangue

3.5 EXAMES HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS

As amostras de sangue foram coletadas em tubos com EDTA, para realização do hemograma e em tubos sem EDTA para obtenção do soro para realização dos exames bioquímicos.

3.5.1 Avaliação hematológica

O hemograma completo é o exame do sangue, constituído pelo eritrograma, com a contagem de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, VGM (volume globular médio), CHGM (concentração de hemoglobina globular média) e pelo leucograma, com a contagem de leucócitos e diferencial através da leitura da lâmina.

A contagem de eritrócitos, leucócitos e a determinação da hemoglobina foi realizada pelo equipamento CELM CC 530 (figura 7).

A técnica do microhematócrito foi realizada com o uso de um tubo capilar preenchido com sangue, centrifugado por 5 minutos e a leitura em escala de microhematócrito, obtendo-se o valor %.



FIGURA 7 - Equipamento CELM CC 530, para contagem de eritrócitos, leucócitos e determinação de hemoglobina em animais domésticos

O VGM foi calculado utilizando valores do hematócrito (Ht) e número de hemácias, através da fórmula:

$$\text{VGM} = \frac{\text{Ht} \times 10}{\text{N}^\circ \text{ de hemácias (apenas dois primeiros algarismos)}} \text{ fl}$$

Para o cálculo do CHCM utilizou-se o valor de hemoglobina (Hb) e hematócrito, segundo a fórmula:

$$\text{CHGM} = \frac{\text{Hb} \times 100}{\text{VG}} \%$$

As extensões sanguíneas foram realizadas duas horas após a colheita de sangue.

A leitura da lâmina foi realizada segundo o seguinte protocolo:

1. Alterações eritrocitárias

a) Tamanho

- anisocitose: diferentes tamanhos das hemácias.
- macrocitose: predominância de hemácias grandes

b) Forma

- normal: bicôncava
- equinócitos: hemácias com várias projeções regulares
- esferócitos: formas esféricas reduzidas com intensa coloração
- poiquilocitose: alterações morfológicas indistintas
- esquisócitos: fragmentos irregulares das hemácias
- dacriócitos: hemácias em forma de gota
- crenação: hemácia em forma de engrenagem

c) Coloração

- normal: avermelhada
- policromatofilia: hemácia azulada

d) Outras alterações

- corpúsculo de Howell Jolly: inclusões esféricas de restos nucleares
- rouleaux: hemácias empilhadas
- aglomeração: hemácias em aglomeração espontânea

2. Leucograma

a) Diferencial de leucócitos

- Neutrófilos
- Linfócitos
- Monócitos
- Basófilo
- Eosinófilos
- Bastonetes
- Metamielócitos

b) Alterações tóxicas dos leucócitos

- granulações tóxicas e/ou difusa basofilia citoplasmática
- corpúsculos de Döhle

3) Outras alterações

- neutrófilos multisegmentados
- presença de plasmócitos
- presença de parasitas

3.5.2 Parâmetros Bioquímicos

a) Avaliação da função hepática

As amostras de sangue coletadas sem anticoagulante foram processadas por centrifugação para a obtenção do soro. As amostras de soro não apresentaram hemólise e lipemia e sendo processadas dentro do período de estabilidade enzimática e dos metabólitos.

A função hepática foi determinada em equipamento semi automático de bioquímica, CELM SBA 2000, com o auxílio de Kits “In Vitro”, e leitura em equipamento automatizado de bioquímica para aferição das enzimas :

ALT: Kit cinético LIQUI UV

FA: Kit cinético colorimétrico

AST: Kit cinético LIQUI UV

b) Avaliação da função renal

A mensuração da concentração de uréia e creatinina no sangue foi realizada em equipamento de bioquímica, semi-automático, CELM SBA 2000 com auxílio de Kits “ In Vitro” e fazem parte do exame da função renal:

Uréia: Kit LIQUI UV GLDH

Creatinina: Kit de Picrato alcalino



FIGURA 8 - Equipamento de análise bioquímica CELM SBA 200



FIGURA 9 - Equipamento CELM SBA 2000 em funcionamento

c) Dosagem de colesterol

A dosagem de colesterol foi realizada no sexto mês do experimento nas amostras de sangue dos dois grupos. Estas dosagens não foram realizadas no início do experimento devido ao custo elevado. A determinação foi realizada em equipamento automatizado da Bayer® com Kit enzimático colorimétrico.

3.5.3 Mensuração das proteínas plasmáticas totais.

Realizada através da centrifugação do sangue, e leitura no refratômetro na unidade de g/dL

3.5.4 Dosagem de tiroxina livre (T4L)

A dosagem de tiroxina livre foi realizada no soro dos animais através do equipamento automatizado-Bayer®, Centaur (figura 10) pelo método de quimiluminescência. A mensuração de tiroxina livre foi realizada em todos os animais após quatro e seis meses de experimento. Não foi realizada uma avaliação inicial de tiroxina livre devido ao custo elevado.



FIGURA 10 - Equipamento para realização do exame de T4 Livre

3.6 ULTRASSONOGRAFIA

A ultra-sonografia foi realizada nos animais para avaliar os órgãos da cavidade abdominal principalmente rins e fígado, de uma maneira não evasiva (figura 12)

O preparo dos animais foi constituído de um jejum alimentar de oito horas para evitar conteúdo fecal e gases, que dificultariam a observação dos órgãos, pois a superfície de ar produz artefatos de imagem que prejudicam o exame. A água foi fornecida à vontade.

Realizou-se a tricotomia no abdome ventral desde o 10º espaço intercostal até o púbis e lateralmente na mesma extensão para a aplicação do gel. Não foi necessária a tranquilização dos animais. Os animais foram colocados em decúbito dorsal para realização do exame (figura 11)

Foi feita uma análise sistemática de todas as estruturas, lobos e arquitetura venosa e uma comparação de ecogenicidade com o rim e baço



FIGURA 11 - Preparo dos animais com tricotomia abdominal para ultra-sonografia

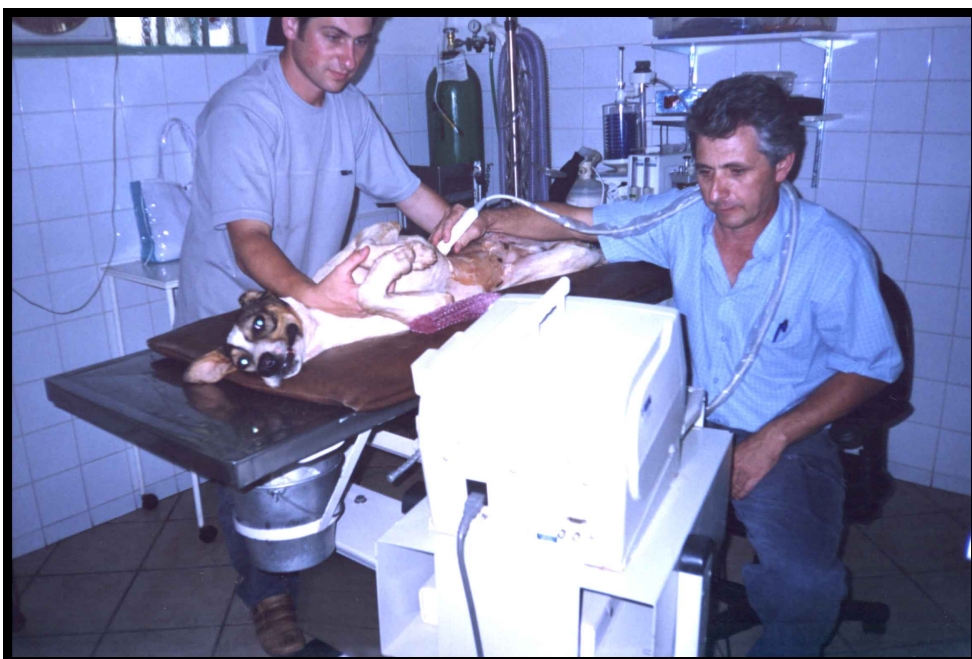


FIGURA 12 - Ultra-sonografia abdominal

3.7 RADIOGRAFIA

A pesquisa de anomalias relacionadas à deficiência de mineralização do tecido osteóide, por ocasião do uso do fenobarbital, foi feita através de uma radiografia do rádio distal na posição antero-posterior, ao final do tratamento, em todos os animais

3.8 CRONOGRAMA RESUMIDO DE EXECUÇÃO DO EXPERIMENTO

O cronograma com o resumo das atividades encontra-se no Anexo 3.

3.9 DESTINO DOS ANIMAIS

Ao final do experimento todos os animais foram doados. Todos estavam com o protocolo de vacinação completo, desverminados com o tratamento antipulgas e os novos proprietários foram aconselhados a respeito dos cuidados gerais com cães.

3.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram anotados em uma planilha específica e armazenados em computador para análise e elaboração dos resultados estatísticos. Os dados obtidos pelos exames laboratoriais foram quantificados e comparados pelo teste de ANOVA estabelecendo um nível de significância de 5% ($P < 0,05$). Toda a estatística realizada se encontra no anexo 4

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Nas avaliações iniciais do período de adaptação, os animais não apresentaram nenhum problema clínico.

Após 20 dias do início da terapia, um animal do grupo experimental apresentou uma lesão do tipo alérgica, com erupção maculo-papular escarlatiforme na região da cabeça. Os outros cinco animais deste grupo apresentaram o mesmo tipo de lesão no segundo mês de terapia, localizada também na região da cabeça. Todos os filhotes do grupo permaneceram com estas lesões até o final do tratamento. A pelagem desses animais em comparação com o grupo controle era opaca e áspera. Mas as lesões se resolveram e a pelagem tornou-se macia e brilhante após um mês de retirada do medicamento.



FIGURA 13. Lesão alérgica maculo-papular provocada pelo fenobarbital

4.2 AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

O resultado do teste de personalidade inicial dos filhotes encontra-se na Tabela 6.

TABELA 6 - RESULTADO DO TESTE INICIAL DE COMPORTAMENTO

ANIMAL	RESULTADO
Grupo Controle	
01	Equilibrado
02	Equilibrado
03	Dominante Agressivo
04	Dominante
05	Dominante Agressivo
06	Dominante
Grupo tratamento	
07	Submisso adaptado
08	Dominante
09	Extremamente submisso
10	Equilibrado
11	Extremamente submisso
12	Independente

Após quatro semanas de tratamento com o fenobarbital, os animais apresentaram alterações comportamentais, tornando-se hiperativos, já que as horas de sono noturno e diurno diminuíram. Antes do experimento os cães acordavam às 8:00 h da manhã, dormiam às 22:00 h e à tarde dormiam cerca de duas horas. Com o fenobarbital os animais acordavam às 5:00 h da manhã e dormiam às 24:00 h da noite e à tarde dormiam apenas uma hora. E a frequência das brincadeiras sociais, com objetos e envolvendo locomoção aumentou. Além disso, apresentaram vocalização excessiva. Os latidos se dirigiam para os companheiros e para qualquer objeto em movimento. Notou-se que os machos eram mais ativos e brincavam mais do que as fêmeas. Em comparação ao grupo controle, os animais do grupo tratamento dormiam menos e brincavam mais.

Não foi observada nenhuma alteração de personalidade dos cães, apenas no grau de atividade.



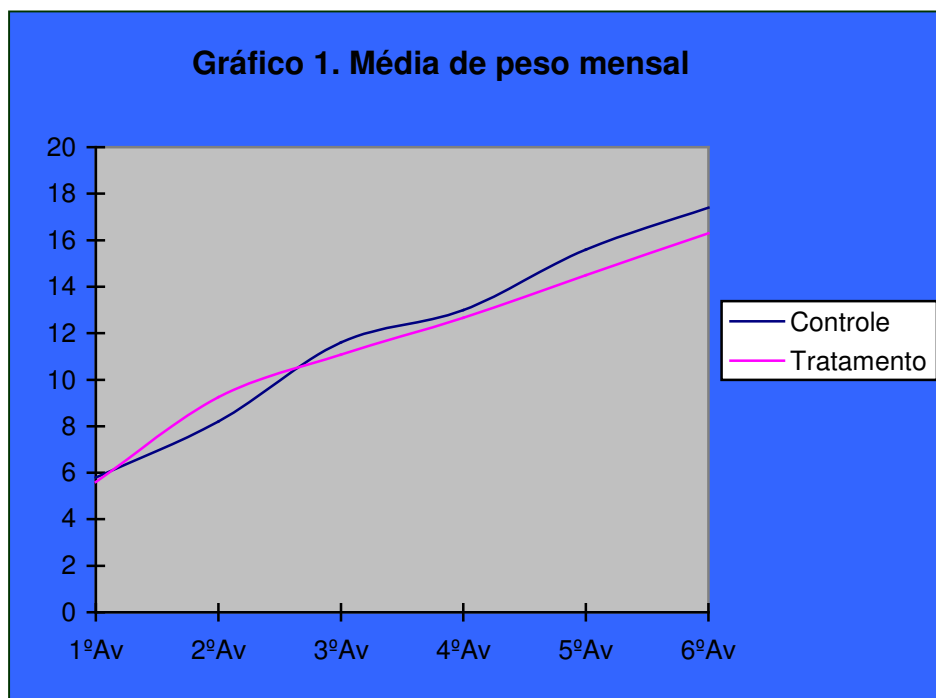
FIGURA 14 - Animais do grupo tratamento em brincadeira com objetos

4.3 AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO ATRAVÉS DO PESO

A avaliação do crescimento dos animais foi realizado através do peso dos animais obtidos mensalmente, estão registrados na tabela 07 e uma melhor visualização desses resultados encontra-se no gráfico 01.

TABELA 7 - PESO MENSAL DOS ANIMAIS DURANTE O EXPERIMENTO

ANIMAL	JUN/04	JUL/04	AGO/04	SET/04	OUT/04	NOV/04
Controle						
1	10 Kg	15 Kg	20 Kg	22 Kg	23 Kg	25 Kg
2	10 Kg	14 Kg	19 Kg	22 Kg	23 Kg	25 Kg
3	4,5 Kg	7 Kg	10 Kg	12 Kg	13 Kg	15 Kg
4	4,5 Kg	5 Kg	10 Kg	11 Kg	13 Kg	13 Kg
5	5 Kg	7 Kg	10 Kg	11 Kg	16 Kg	14 Kg
6	5 Kg	7 Kg	8 Kg	9 Kg	10 Kg	13 Kg
Tratamento						
7	6 Kg	9,5 Kg	11 Kg	12 Kg	13 Kg	15 Kg
8	6 Kg	10 Kg	11 Kg	13 Kg	14 Kg	16 Kg
9	6 Kg	10 Kg	11 Kg	12 Kg	13 Kg	16 Kg
10	6 Kg	11 Kg	13 Kg	15 Kg	18 Kg	20 Kg
11	5 Kg	7 Kg	11 Kg	13 Kg	16 Kg	18 Kg
12	5 kg	8 Kg	9,5 Kg	11 Kg	13 Kg	14 Kg



4.4 CRISE DE ABSTINÊNCIA

Com a retirada gradual do medicamento, os animais se mostraram mais tranquilos, as horas de sono diurno e noturno aumentaram. Nesta fase acordavam às 9:00 h, dormiam às 23:00 h. À tarde dormiam em média de 3 a 4 horas. Os animais apresentaram alterações gastrintestinais após uma semana da retirada do medicamento, como vômitos e falta de apetite.

AVALIAÇÃO HORMONAL

O resultado da avaliação de tiroxina livre após 16 semanas de experimento não apresentou diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$).

Após 24 semanas de tratamento os níveis de tiroxina (T4) livre dos animais do grupo tratamento, estavam abaixo do valor normal para cães filhotes (1,6 - 3,41 ng/dl) e abaixo do valor médio obtido dos animais do grupo controle, com diferença significativa ($p < 0,05$). Apesar do valor baixo de T4 livre, os animais não apresentaram manifestações clínicas de hipotireoidismo, tais como: apatia, obesidade, letargia e sonolência. Os animais não receberam tratamento com tiroxina sintetizada, porque dados de literatura sugerem que a partir do momento

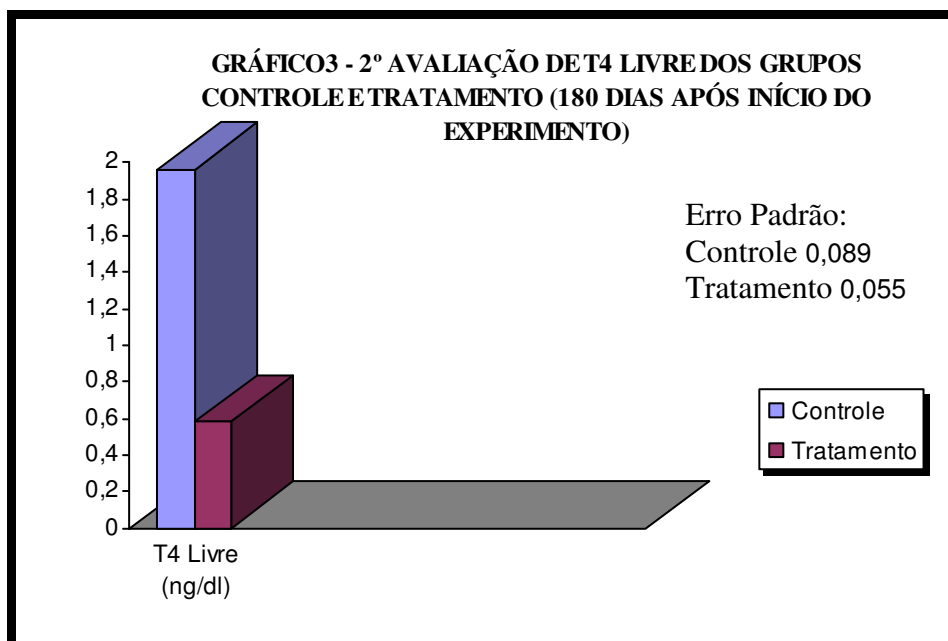
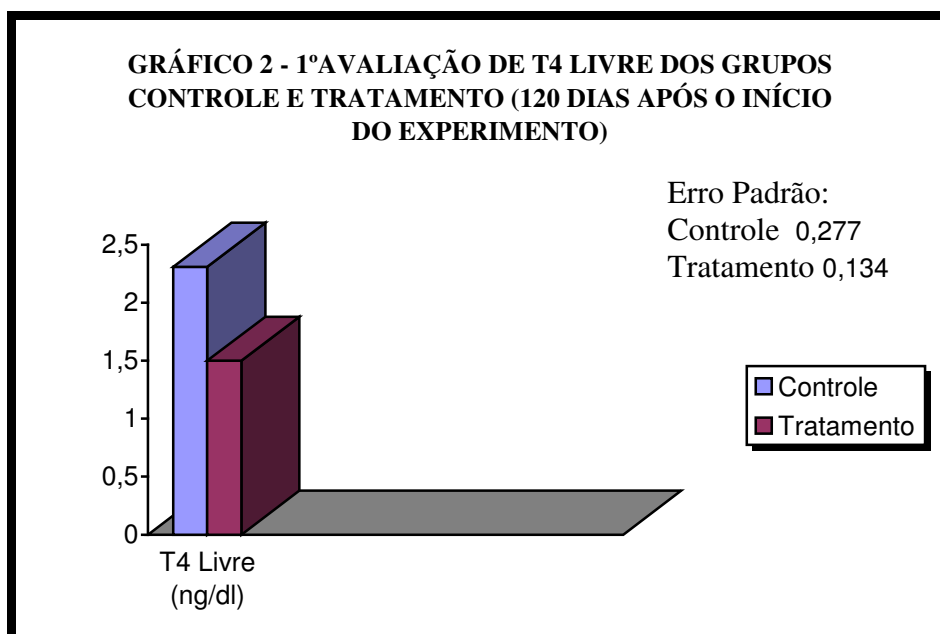
que o tratamento com fenobarbital é interrompido, os valores de T4 livre retornam a seus valores normais.

Na tabela 8 encontram-se os valores de tiroxina livre dos animais dos grupos controle e tratamento.

TABELA 8 - VALORES DE TIROXINA LIVRE DOS ANIMAIS DOS GRUPOS CONTROLE E TRATAMENTO (NG/DL)

	1ª avaliação (120 após início do experimento)	2ª avaliação (180 dias após o início do experimento)
Animais do grupo controle		
1	1,64	2,1
2	1,54	1,9
3	1,7	1,64
4	3,24	2,28
5	2,66	1,87
6	2,31	1,99
Média	2,18	1,96
Variância	0,46	0,04
Desvio	0,67	0,21
Animais do grupo tratamento		
7	1,42	0,47
8	1,18	0,54
9	1,23	0,59
10	1,39	0,74
11	2,01	0,42
12	1,79	0,74
Média	1,50	0,58
Variância	0,11	0,02
Desvio	0,32	0,14

Os Gráficos 2 e 3 fornecem melhor visualização das médias dos valores de T4 livre.



4.6 AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA

Na avaliação hematológica foram observadas alterações em relação aos valores de hemácias e VGM após 90 e 180 dias de experimento e alterações nos valores de hemoglobina após 90 e 120 dias e hematócrito aos 120 dias. Foram observadas alterações significativas em relação aos leucócitos com 60, 90 e 180 dias após início do experimento. O número de monócitos do grupo tratamento foi maior que o grupo controle, comprovado estatisticamente.

Foi observada também, a ocorrência de anormalidades nas células observadas no esfregaço sanguíneo em ambos os grupos indicativas de anemia regenerativa como policromatofilia, corpúsculos de Howell Jolly, hemácias em alvo e hipocromia.

As médias dos valores dos parâmetros hematológicos encontram-se representadas nas tabelas 09, 10 e 11.

TABELA 09 - MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS
AVALIADOS – SERIE VERMELHA

<i>Animal</i>	<i>Ht</i>	<i>HB</i>	<i>VGM</i>	<i>CHGM</i>
	(%)	g/L	fL	%
Controle				
1	50,1	15,45	61,98	36,66
2	53,0	19,63	60,77	36,33
3	41,5	14,92	62,65	36,12
4	46,9	14,22	61,14	36,25
5	47,3	14,27	60,40	33,70
6	47,0	14,95	68,13	35,34
Média	47,63	15,57	62,52	35,73
Variância	14,72	4,17	8,25	1,19
Desvio	3,84	2,05	2,88	1,09
Tratamento				
7	43,75	12,77	66,02	34,92
8	43,75	12,62	62,38	35,06
9	49,00	14,77	67,52	37,20
10	46,62	13,85	68,82	35,02
11	43,65	15,15	59,18	36,82
12	44,75	12,975	62,74	35,19
Média	45,25	13,68	64,44	35,70
Variância	4,64	1,16	13,19	1,04
Desvio	2,15	1,07	3,63	1,02

TABELA 10 - MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS
AVALIADOS – SERIE BRANCA

<i>Animal</i>	<i>Leucócitos</i>	<i>Seg</i>	<i>Bast</i>	<i>Linf</i>	<i>Eos</i>	<i>Mono</i>	<i>Basof</i>
		(abs)	(abs)	(abs)	(abs)	(abs)	(abs)
Controle							
1	14683,0	9776,83	976,68	4612,5	59	59	0
2	13279,2	9297,20	51,20	3255,4	0	54,4	
3	133000	7032,00	162,40	4509,4	67	68,2	0
4	158500	10438,16	87,50	5398,16	61	171,66	0
5	17491,6	10326,00	164,33	6560,0	49,5	233,16	0
6	14683,3	9464,60	47,16	5737,16	236	2833,33	0
Média	14881,18	9389,13	248,21	5012,10	78,75	569,95	0
Variância	2579561,34	1539741,86	130025,9	1313826,22	6525,57	1234713,2	0
Desvio	1606,11	1240,87	360,60	1146,23	80,79	1111,18	0
Tratamento							
7	11483,3	6353,16	15,16	4942,6	126,5	52,5	0
8	12441,6	7041,50	39,83	5041,0	136,5	182,75	0
9	16933,3	7903,00	91,33	6089,5	99,16	140,6	0
10	13555,0	7919,16	207,66	5202,0	126	75,0	0
11	15516,6	8193,00	104,66	5248,0	216	255,0	0
12	13983,3	7548,83	169,66	6020,0	96,83	390,0	0
Média	13985,52	7493,10	104,72	5423,85	133,5	182,65	0

Variância	3972751,84	469183,34	5444,96	251360,22	1888,89	15704,87	0
Desvio	1993,17	684,96	73,79	501,35	43,46	125,31	0

Seg= Segmentado

Bast= Bastonete

Linf= Linfócito

Eos= Eosinófilo

Mono= Monócito

Basof= Basófilo

TABELA 11 - MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE – SÉRIE VERMELHA

<i>Dias após início experimento</i>	<i>Grupo</i>	<i>Hm</i>	<i>Ht</i>	<i>HB</i>	<i>VGM</i>	<i>CHGM</i>
		(mm/μl)	(%)	g/L	fL	%
30 dias	Controle	5,55	36	12,32	64,54	34,86
	Tratamento	5,28	34,66	12,41	65,45	35,85
60 dias	Controle	6,41	42	14,68	66,17	35,04
	Tratamento	5,95	39	13,7	66,93	35,38
90 dias	Controle	7,74	46	17,14	60,12	37,28
	Tratamento	6,17	42,83	15,21	69,96	35,58
120 dias	Controle	8,86	56,2	20,18	63,61	35,37
	Tratamento	7,18	46	17,58	65,29	38,32
150 dias	Controle	7,23	48,6	16,96	67,51	34,86
	Tratamento	8,60	53,66	19,13	65,44	35,56
180 dias	Controle	7,32	51	18	69,76	35,29
	Tratamento	6,62	51,66	18,2	78,24	35,18

Hm= Hemácias

Ht= Hematócrito

Hb= Hemoglobina

VGM= Volume globular médio

CHGM= Concentração hemoglobina celular médio

GRÁFICO 4. MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE – SÉRIE VERMELHA

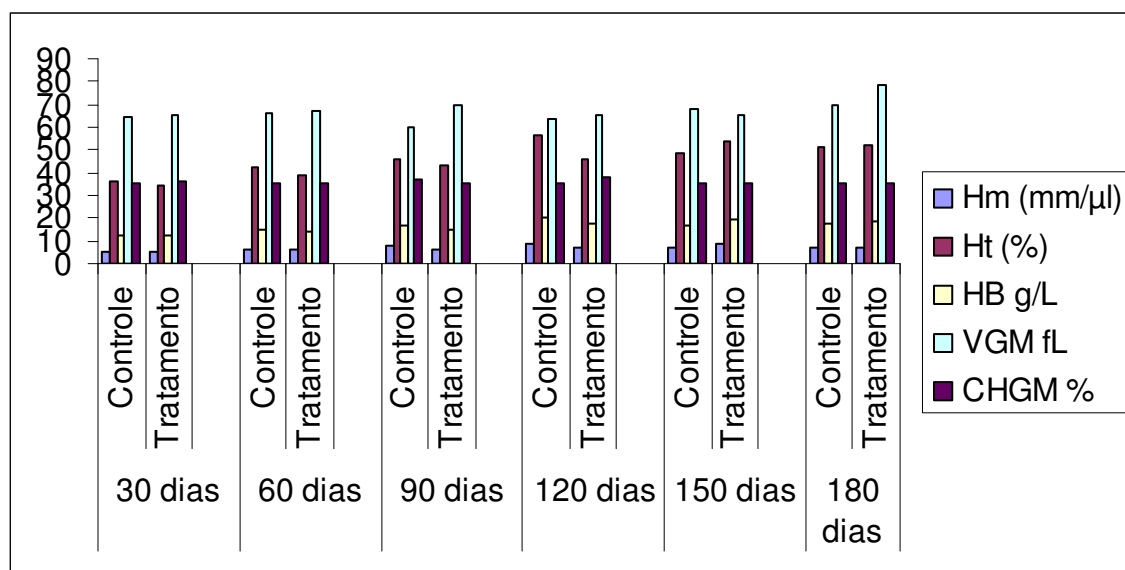


TABELA 12 - MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE – SÉRIE BRANCA

		<i>Lt</i>	<i>Seg</i>	<i>Seg</i>	<i>Bast</i>	<i>Bast</i>	<i>Linf</i>	<i>Linf</i>	<i>Eos</i>	<i>Eos</i>	<i>Mono</i>	<i>Mono</i>	<i>Basof</i>	<i>Basof</i>
			(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)
30 DIAS	Controle	14.600	58	8396,75	0	0	38,75	5805,25	2,5	186,25	0,75	118,25	0	0
	Tratamento	13.533	57,17	7953,83	0,83	124,33	40,5	5275,5	1,17	140,5	0,17	18,83	0	0
60 DIAS	Controle	15.017	63,17	9732,17	0,67	110,33	34,67	4912,83	0,33	40,33	1,17	221	0	0
	Tratamento	13.133	60	7786,66	0,33	45,83	37,83	5064,83	1,167	147	0,67	89	0	0
90 DIAS	Controle	14.717	64,33	9484,16	0,167	17,5	34	4958,5	0	0	0,5	82,83	0	0
	Tratamento	12.850	55	6990	0,17	17,5	44	5727,83	0	0	0,83	114,67	0	0
120 DIAS	Controle	14.017	62	8314,83	0,33	47,17	36,5	5190,83	0,33	48,5	1	151,33	0	0
	Tratamento	12.250	47,17	5704,17	0,5	69,17	50,5	6275,83	0,5	64	1,33	136,83	0	0
150 DIAS	Controle	14.758	61,67	8908	0,17	34,5	36	4929,33	1	153,75	1,17	161,5	0	0
	Tratamento	15.233	61,83	9266	0,33	60,83	35,17	5540,17	1,83	251,33	0,67	98,17	0	0
180 DIAS	Controle	17.267	55,33	9627,33	0,67	104,67	42,33	7245	0,67	136	1	157	0	0
	Tratamento	12.658	56,33	7144,17	0	0	41,17	5191,5	0,5	52,41	1,83	237,97	0	0

Seg= Segmentado
 Bast= Bastonete
 Linf= Linfócito
 Eos= Eosinófilo
 Mono= Monócito
 Basof= Basófil

GRÁFICO 5 MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE – SÉRIE BRANCA (LEUCÓCITOS SEGMENTADOS E LINFÓCITOS).

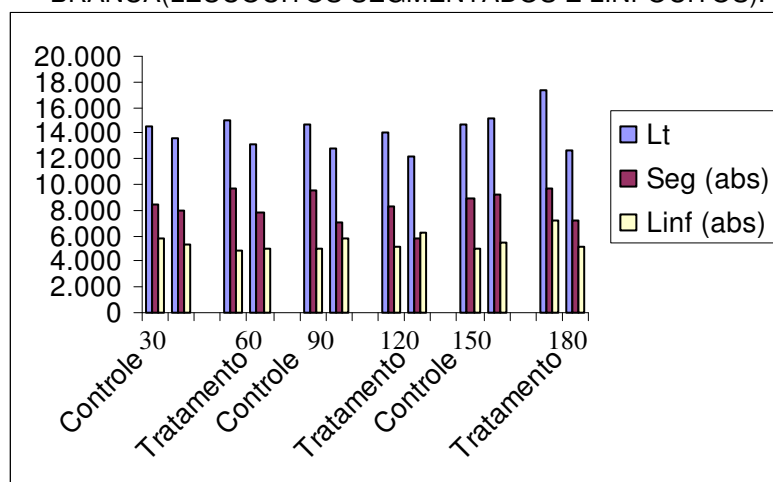
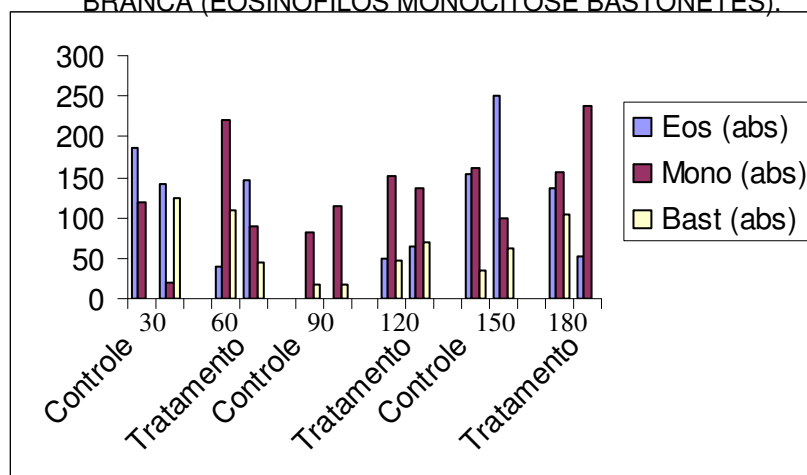


GRÁFICO-6 MÉDIA DE VALORES DOS PARÂMETROS
HEMATOLÓGICOS AVALIADOS MENSALMENTE – SÉRIE
BRANCA (EOSINÓFILOS MONÓCITOS E BASTONETES).



Todas as tabelas com os valores obtidos durante o período de experimento com os valores hematológicos encontram-se no Anexo 4

4.6.1 PROTEÍNA PLASMÁTICA

Não foi observada diferença estatística significativa entre os grupos para os valores de proteína plasmática.

Na tabela 13 se encontram os valores de proteína plasmática após o início do experimento.

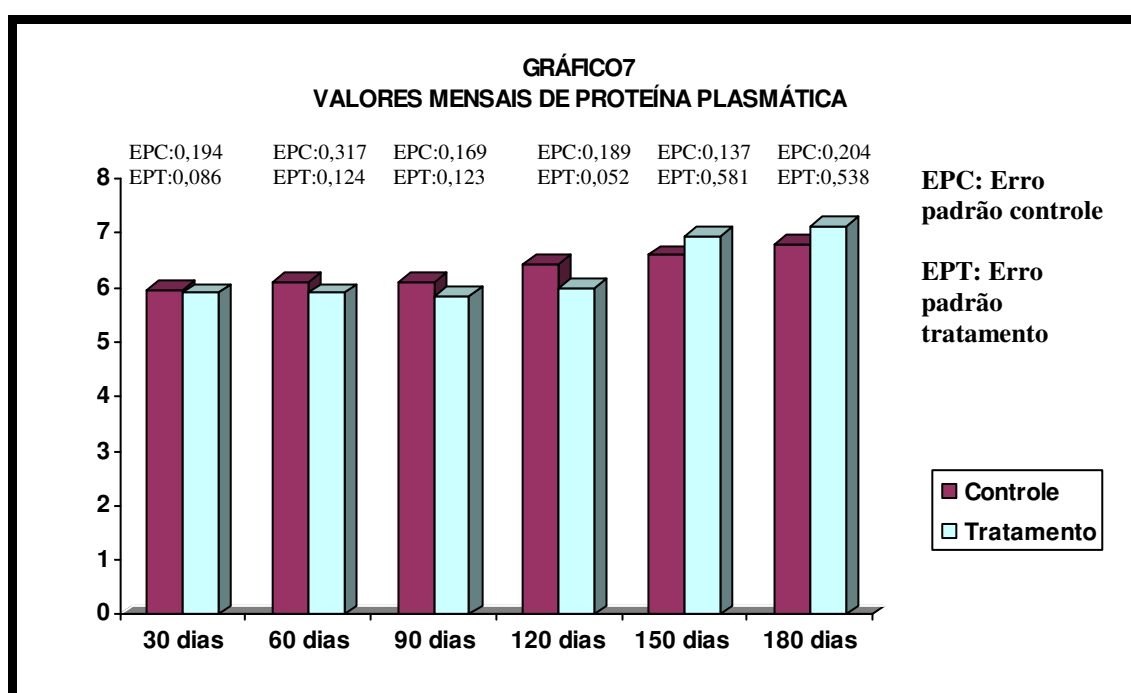
TABELA 13 - VALORES DE PROTEÍNA PLASMÁTICA APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	30 dias	60 dias	90 dias	120 dias	150 dias	180 dias
Controle						
1	6,4	7	6,6	6,4	6,8	7,8
2		6,8	6,6	6,6	7	7,6
3	5,8	5,4	5,6	5,6	6	Fuga
4	5,4	5,4	5,8	6,6	6,6	6,6
5	6,4	5,4	6	7	6,6	6,8
6	6,2	6,6	6	6,4	6,6	7
Média	5,95	6,1	6,1	6,43	6,6	6,8
Variância	0,17	0,60	0,172	0,21	0,11	0,04
DesvPad	0,44	0,77	0,41	0,46	0,33	0,2
Tratamento						
7	5,8	6	5,6	6	6,2	6,2
8	6	5,8	6	5,8	6,2	6,8
9	6	5,4	6,4	6,2	6,4	7,6
10	5,6	6,2	5,8	6	6,2	9,6
11	5,8	5,8	5,8	6	7	6,2
12	6,2	6,2	5,6	6	9,8	6,4
Média	5,9	5,9	5,86	6	6,96	7,13
Variância	0,04	0,09	0,09	0,016	2,02	1,73
DesvPad	0,20	0,30	0,3	0,12	1,42	1,31

TABELA 14 - MÉDIA DOS RESULTADOS MENSAIS DOS VALORES DE PROTEÍNA PLASMÁTICA

30 dias	60 dias	90 dias	120 dias	150 dias	180 dias
5,95	6,1	6,1	6,43	6,6	6,8
5,9	5,9	5,86	6	6,96	7,13

O Gráfico 7 fornece os valores da médias mensais de Proteína Plasmática.



4.7 AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA

A atividade da enzima fosfatase alcalina, no início do experimento (30 dias) estava cerca de 20 vezes maior do que o valor normal para cães adultos em ambos os grupos. No grupo controle os valores caíram com a idade, mas no grupo tratamento houve aumento em relação ao controle após 90 e 120 dias.

Foi observado após 180 dias de experimento uma diferença estatística significativa ($p < 0,05$) entre os grupos em relação aos valores de uréia, bem como nos valores de ALT.

Nas Tabelas 15 e 16 encontram-se as médias dos resultados dos parâmetros bioquímicos avaliados nos filhotes de cães

TABELA 15 - MÉDIA DOS VALORES DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS DURANTE 6 MESES DE EXPERIMENTO

Animal	URÉIA (mg / dl)	CREATININA (md / dl)	ALT (UI / L)	AST (UI / L)	FOSFATASE ALCALINA (mg / dl)
Controle					
1	37,59	0,885	30,37	33,13	159,90
2	74,236	0,677	31,94	27,80	115,78
3	33,54	0,753	31,86	34,394	244,00
4	35,33	0,818	34,20	47,13	313,71
5	33,44	0,7373	34,89	54,31	583,10
6	40,30	0,833	31,31	35,06	224,95
Média	42,40	0,78	32,42	38,63	224,95
Variância	249,96	0,005	3,04	99,26	27695,38
Desvio	15,81	0,075298	1,746281	9,96	166,41
Tratamento					
7	32,85	0,659	34,80	39,48	220,50
8	35,40	0,777	25,73	32,47	280,90
9	36,30	0,763	27,13	32,45	209,80
10	42,17	0,792	27,21	29,40	198,63
11	51,17	0,980	36,38	32,26	301,33
12	36,52	0,772	39,44	32,27	199,87
Média	39,06	0,79	31,78	33,05	235,17
Variância	44,47	0,01	33,61	11,31	1981,6
Desvio	6,66	0,10	5,79	3,36	44,516

TABELA 16 - MÉDIA DOS RESULTADOS MENSIS DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS AVALIADOS NOS FILHOTES DE CÃES

Grupo	30 dias após início do experimento	60 dias após início do experimento	90 dias após início do experimento	120 dias após início do experimento	150 dias após início do experimento	180 dias após início do experimento
Uréia (mg / dl)						
Controle	25,52	43,54	48,49	46,51	28,16	19,60
Tratamento	31,51	62,21	75,30	42,83	26,75	13,99
Creatinina (md / dl)						
Controle	0,64	0,81	0,85	0,91	0,74	0,74
Tratamento	0,60	0,74	1,08	0,94	0,73	0,719
ALT (UI / L)						
Controle	28,20	28,70	34,89	35,65	35,43	35,60
Tratamento	27,74	29,14	33,76	31,58	39,78	27,56
AST (UI / L)						
Controle	45,15	59,766	52,96	64,34	59,75	39,17
Tratamento	34,55	62,29	81,33	32,02	60,23	42,22
FA (md / dl)						
Controle	407,35	397,18	249,766	172,75	132,61	147,56
Tratamento	295,81	409,4	373,15	221,1	148,46	141,21

Os Gráficos a seguir auxiliam a observação das médias dos resultados mensais dos parâmetros bioquímicos avaliados nos filhotes de cães.

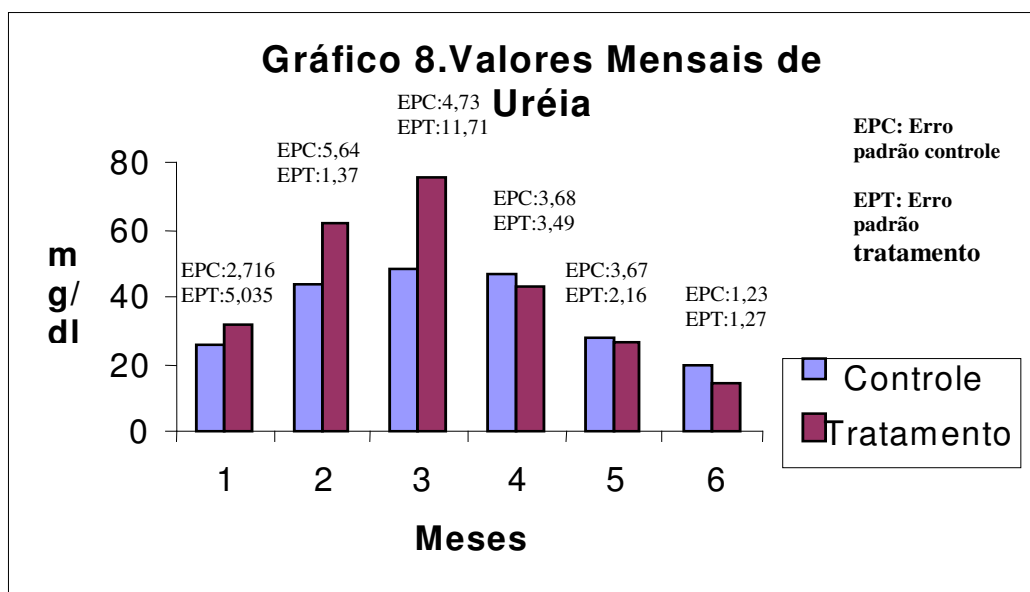


Gráfico 9. Valores mensais de Creatinina

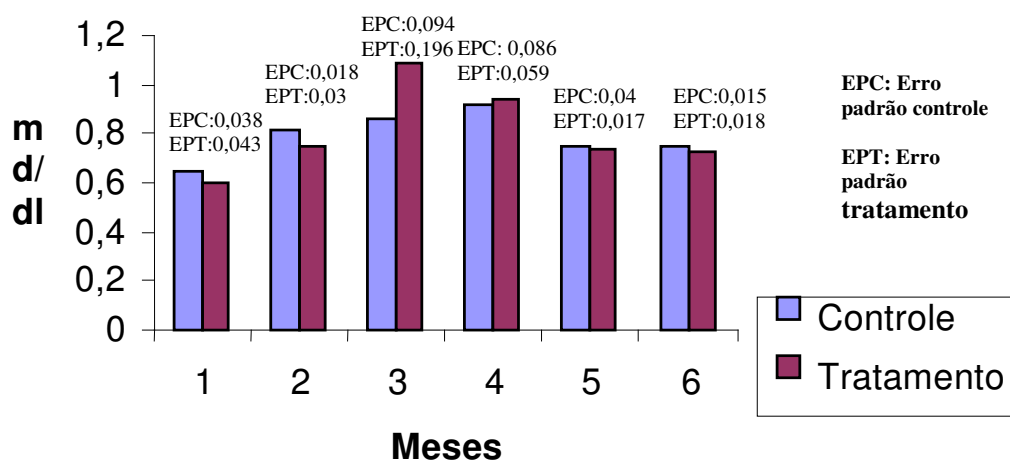
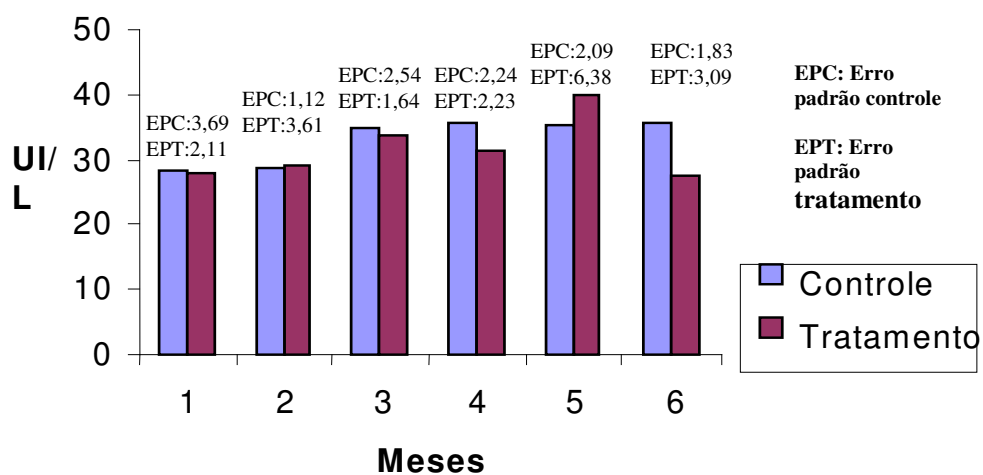
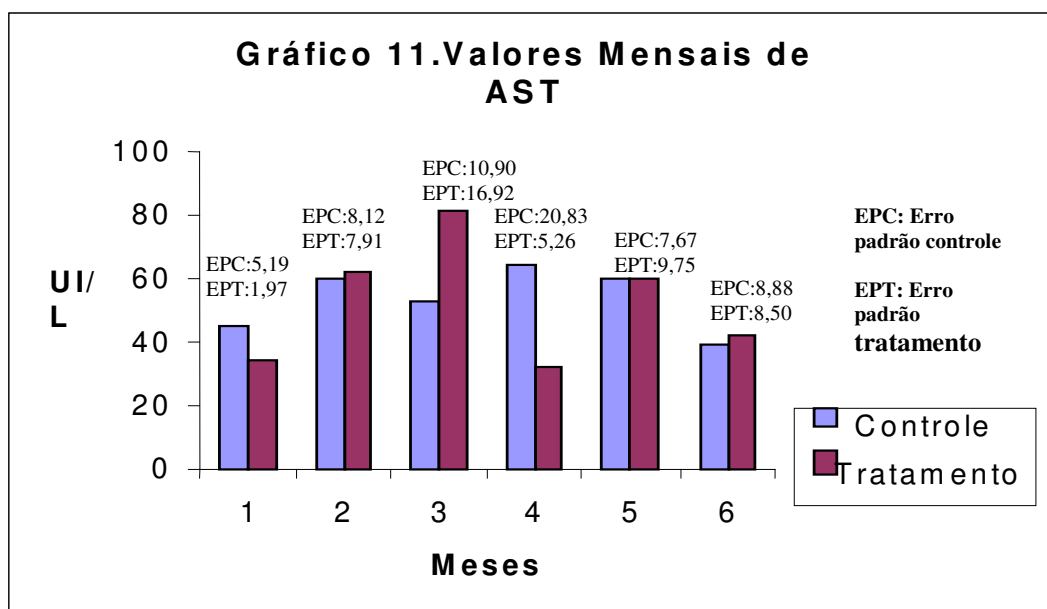
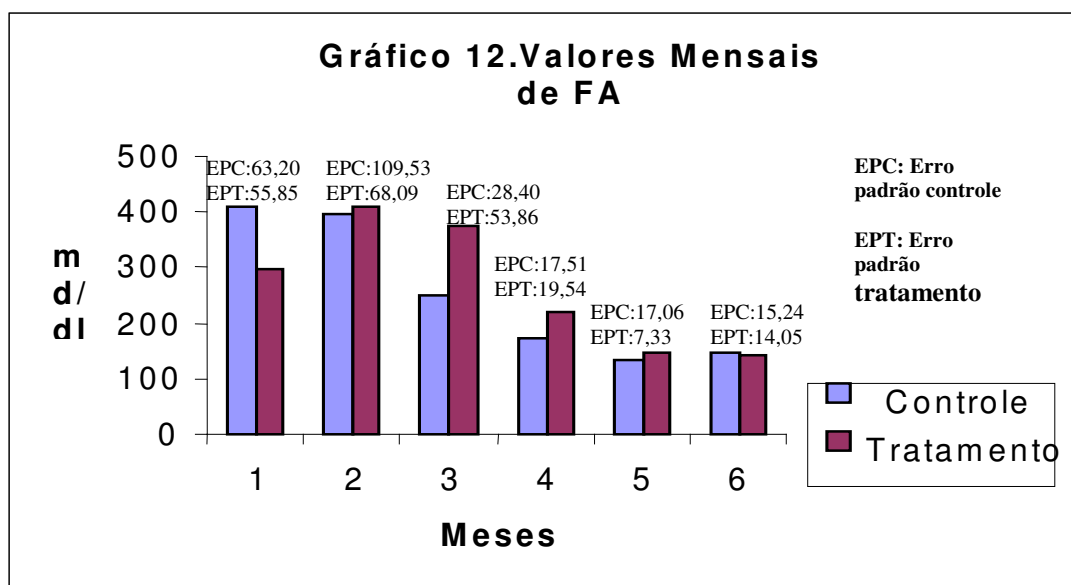


Gráfico 10. Valores Mensais de ALT







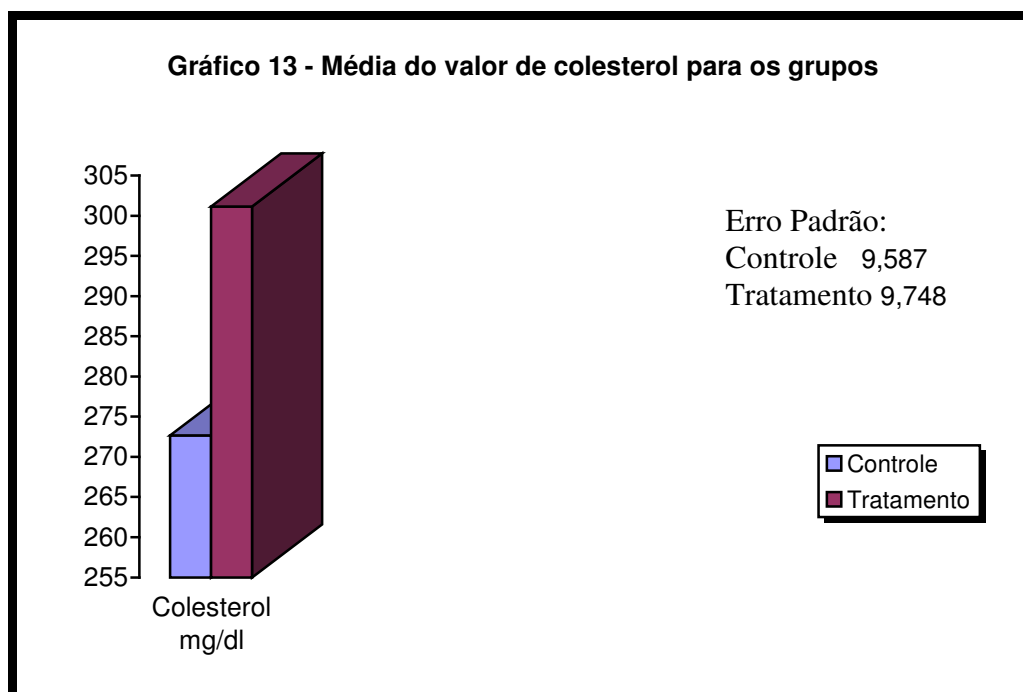
Todas as tabelas com os valores obtidos durante o período de experimento dos valores bioquímicos encontram-se no Anexo 5.

Observou-se um aumento nos níveis de colesterol nos animais experimentais ao final do experimento em relação ao resultado obtido do valor de colesterol total dos animais do grupo controle, mas sem diferença estatística significativa entre os grupos ($p > 0,05$). Os valores de colesterol mensais encontram-se na tabela 17.

TABELA 17 - VALORES DE COLESTEROLDOS ANIMAIS DOS GRUPOS
CONTROLE E TRATAMENTO (NG/DL)

Animais do grupo controle	Colesterol Total (mg/dl)
1	276
2	247
3	279
4	299
5	242
6	293
Variância	551,4
Desvio	23,48
Média	272,6
Animais do grupo tratamento	
7	319
8	298
9	287
10	286
11	340
12	277
Variância	409,41
Desvio	20,23
Média	301,16

O Gráfico 13 oferece melhor visualização da diferença das médias dos valores de colesterol obtidas para cada grupo.



4.8 AVALIAÇÃO RADIOLÓGICA

4.8.1 Radiografia da parte distal da ulna

Não foi observada nenhuma alteração radiológica na estrutura óssea dos animais de ambos os grupos.

4.8.2 Ultra-sonografia

Em todos os animais do grupo tratamento foi observada uma hiperecogenicidade do fígado em relação à cortical renal.

5 DISCUSSÃO

A avaliação inicial do comportamento dos cães e o conhecimento das características de personalidade, colaboraram para detectar os problemas comportamentais de hiperatividade que os animais do grupo tratamento apresentaram.

JACOBS *et al* (1998) avaliaram clinicamente por dois meses, filhotes de cães tratados com fenobarbital e três animais apresentaram letargia e diminuição de apetite, o contrário foi observado nos cães do atual experimento em que os animais apresentaram distúrbios de comportamento, tornando-se hiperativos. A hiperatividade ou síndrome de déficit de atenção por consequência do uso de fenobarbital em crianças foi relatada em diversos trabalhos e segundo estes é muito comum o aparecimento dessa síndrome em crianças submetidas à terapia anticonvulsivante (MATTOS, 2001).

DAYRELL *et al* (1991) estudaram durante 82 meses cães que recebiam fenobarbital e observou sinais clínicos como sedação e ataxia em todos os cães analisados.

Nas informações de literatura, constam que filhotes de cães apresentam letargia e sedação com o uso de fenobarbital, mas foi observado um contraste no atual trabalho, em que os animais se tornaram muito ativos, assim como as crianças que fazem uso prolongado de fenobarbital.

Através do Gráfico 1, que compara a curva de crescimento dos animais do grupo controle e tratamento, pode-se observar que a curva de crescimento de ambos os grupos foi semelhante. O grupo controle apresentou um crescimento maior em determinado período o que pode ser justificado pelo fato do aparecimento de hiperatividade dos animais experimentais.

As lesões de pele provocadas pelo fenobarbital nos animais do grupo tratamento, foram definidas como lesões maculo-papulares. CRIADO *et al* (2004), que descrevem a lesão produzida por medicamentos e relatam também que as lesões são resolvidas rapidamente com a retirada do medicamento. Concordando

com este autor, no presente trabalho foi observado um desaparecimento das lesões em torno de 30 dias após a retirada do medicamento.

Problemas de pele associados ao uso de fenobarbital também foram observados por YIGIT *et al* (2005) em que pré-adolescentes que faziam uso de fenobarbital apresentaram reações alérgicas de hipersensibilidades, com lesões maculopapulares. Nos estudos de MARCH *et al* (2004) em que avaliaram cães que recebiam fenobarbital entre os anos de 1995 a 2002, observou 11 casos de dermatite necrótica confirmada através de histopatologia.

Hepatite crônica foi observada em cinco cães que recebiam fenobarbital associadas a sinais clínicos como anorexia e ascite foi relatada por BUNCH *et al* (1982), o que não foi observado neste trabalho.

A análise dos parâmetros sanguíneos para filhotes de cães pode ser indicador das condições de saúde. Os vários componentes do hemograma podem fornecer importantes sobre as condições do animal, como bacteremias, parasitemias ou viremias, processos anêmicos e presença de hemoparasitas. Muitos distúrbios infecciosos e não infecciosos em cães jovens criam uma demanda de neutrófilos via inflamação e o grau de desvio á esquerda (aumento nas formas imaturas de neutrófilos), refletem a gravidade da doença (JAIN, 1993).

Na análise hematológica dos dois grupos de filhotes de cães, foi observada diferença estatística na média do número de hemácias, hematócrito, hemoglobina e VGM, os valores encontrados estão dentro dos valores normais descritos por HOSKINS (1997), mas apresentaram diferença estatística em relação ao grupo controle.

Essas diferenças podem estar associadas ao uso do fenobarbital, já que por ocasião de sua estrutura química, competem com o ácido fólico e vitamina B₁₂ fazendo com que os níveis dos mesmos acabem sendo reduzidos, desfavorecendo a síntese de DNA pelas células, podendo causar até anemia (MASON, 2002).

A ocorrência de anormalidades nas células observadas no esfregaço sanguíneo indicativas de anemia regenerativa como policromatofilia, corpúsculos de Howell Jolly, hemácias em alvo e hipocromia podem ser explicadas por HOSKINS (1997) que observou que os eritrócitos circulantes de cães saudáveis em crescimento são discos bicôncavos com palidez central algo distinto. Ocasionalmente são encontrados alguns policromáticos e nucleados e/ou corpúsculos de Howell Jolly em esfregaços de sangue de cães jovens.

Freqüentemente existe um estado anêmico e representa uma adaptação fisiológica ao ambiente extra-uterino e não um processo patológico. É comum ocorrer anemia hemolítica de corpúsculo de Heinz, causada por medicamentos em filhote.

No leucograma foi observado em todos os 12 animais uma leucocitose que segundo HOSKINS (1997), é normal para filhotes, em resposta à apreensão ou excitação criada durante a contenção manual e a colheita de sangue. Uma contagem leucocitária total aumentada, superior a 20.000 leucócitos por μ l caracterizam a resposta.

Apenas algumas alterações que se relacionavam com problemas clínicos, foi observada leucocitose, como por exemplo, um animal do grupo controle que adquiriu escabiose. Em outro caso, outro animal do grupo controle, apresentou uveíte. Em outros casos de leucocitose dos animais do grupo controle e tratamento, foi considerada fisiológica pois, é comum em filhotes de até sete meses apresentar esta variação.

JACOBS *et al* (1998) observaram em filhotes de cães a presença de neutropenia e anemia no hemograma e trombocitopenia.

Nas pesquisas de GASKILL (2004) e de VOUDRIS *et al* (2002), um aumento da enzima fosfatase alcalina foi observado, mas este aumento foi atribuído ao fato de que o fenobarbital induz isoenzimas da fosfatase alcalina.

A atividade da enzima fosfatase alcalina, no início do experimento (30 dias) estava cerca de 20 vezes maior do que o valor normal para cães adultos em ambos os grupos. Este fato pode ser explicado porque existe uma isoenzima óssea da fosfatase alcalina derivada da atividade osteoblástica que pode aumentar a atividade sérica desta enzima em animais que estão em fase de crescimento. Mas como era esperado, o valor da enzima decaiu com a idade no grupo controle, mas não procedeu da mesma maneira no grupo tratamento.

A concentração de fenobarbital, albumina, ácidos biliares e colesterol e as atividades das enzimas ALT (alanina amino transferase), GGT(gama glutamil transferase) e GLDH (glutamato desidrogenase) foram mensuradas por AITKEN *et al* (2003) em 95 cães epiléticos que recebiam fenobarbital e 37% dos cães apresentaram aumento do valor de ALT. MULLER^a *et al* (2000), assim como ATESSHIN *et al* (2002) e GIEGER *et al* (2000) observaram aumentos significativos das enzimas ALT e AST em seus trabalhos com o fenobarbital.

March *et al* (2004) também observou atividade anormal da enzima ALT após 6 meses de terapia com fenobarbital em cães adultos. Discordando desses autores, no atual trabalho não foi observada nenhuma alteração significativa dessas enzimas.

Os valores de creatinina não foram alterados, pois apesar da eliminação renal o fenobarbital dificilmente provoca problemas renais.

A dosagem de colesterol realizada após o término do tratamento mostrou um aumento da média do valor para os animais do grupo tratamento, já que o fenobarbital é metabolizado no fígado principalmente pelas enzimas microssomais P450, e estas enzimas catalisam a transformação do colesterol em ácidos biliares. Mas esse aumento não foi estatisticamente significativo (NIKOLAOS *et al*, 2004).

No trabalho de NIKOLAOS *et al* (2004), o colesterol total foi avaliado em pacientes epiléticos que recebiam o fenobarbital, e o resultado também não foi significativo comparado ao grupo controle, bem como também não foi observado alteração no valor de colesterol por FOSTER *et al* (2000), que avaliavam a cada três meses cães que recebiam fenobarbital. Diferente ao que foi observado, no trabalho de MULLER^a *et al* (2000), em que animais que receberam fenobarbital apresentaram um aumento significativo ao final do experimento. Em contraste, CHAUVET *et al* (1995), observou diminuição do valor do colesterol após 6 meses do uso do fenobarbital em cães.

Os resultados dos exames de T4 livre dos animais do grupo tratamento abaixo do valor tabelado (1,54 -1,56) revelaram que o fenobarbital é capaz de interferir na concentração do hormônio tiroxina (T4), pois acelera a eliminação hepática deste (DAMINET e FERGUSON 2003; MULLER^b *et al*, 2000).

SCHUBERT (2002) observou que os níveis séricos de tiroxina livre em cães adultos que recebiam doses terapêuticas de fenobarbital, diminuíram a partir da 27ª semana da terapia, com diminuição de até 50% em relação ao valor normal. MULLER^a *et al* (2000) também notaram diminuição do valor de T4 livre nos animais que recebiam fenobarbital. IKEDA *et al* (2001) associaram o decréscimo do valor de tiroxina livre com o uso do fenobarbital em ratos, mas que essa diminuição estaria relacionada com o metabolismo acelerado dessa substância no fígado e não relacionada à quantidade de iodo, concordando com KURATA *et al* (2000) que também relataram esta observação em seus trabalhos. GIEGER *et al* (2000) em seus estudos observaram que os valores de T4 e T4 livre mudaram,

mas os cães adultos não apresentaram nenhum sinal clínico de hipotireoidismo. KANTROWITZ *et al* (1999) utilizaram 78 cães epiléticos que recebiam fenobarbital sem evidências de problemas relacionados com a glândula tireóide e 150 animais sadios para comparar os valores de T4 livre e obteve valores muito baixos desse hormônio nos animais que recebiam a medicação. Concordando com estes autores, neste trabalho, foi notado que o valor de tiroxina livre estava abaixo do valor normal para cães e de maneira estatística significativa em relação ao grupo controle diminuindo consideravelmente após 24 semanas de tratamento e os animais também não apresentaram sinais clínicos de hipotireoidismo.

Com relação à ultra-sonografia, SCHUBERT (2002) não observou nenhuma alteração em 27 semanas de tratamento com o fenobarbital. Já, MULLER^a (2000) relatou mudanças de ecogenicidade do fígado, e no atual trabalho foi observado em 100% dos animais experimentais uma hiperecogenicidade do fígado em relação à cortical renal, sugerindo um início de uma hepatopatia. MARCH *et al* (2004) observaram em seu experimento com cães adultos que após terapia crônica com fenobarbital no exame ultra-sonográfico, nódulos hipoeecogênicos e com bordar hiperecogênicas com hepatócitos vacuolizados.

A alteração de ecogenicidade é o problema mais comumente encontrado nos exames ultra-sonográficos que indica principalmente infiltração gordurosa, hepatite crônica e cirrose, e menos comum, linfossarcoma (NYLAND *et al*, 2002).

A pesquisa relacionadas à deficiência de mineralização do tecido ósseo, por ocasião do uso do fenobarbital foi feita através de uma radiografia da ulna distal na posição antero-posterior, ao final do tratamento, em todos os animais, mas não foi observada alteração. Não foi feita a suplementação com vitamina D desses animais. Pode-se explicar a não ocorrência de problemas ósseos, pela exposição adequada dos animais ao sol e também à dieta equilibrada. ALI *et al* (2000) também observaram que o uso prolongado de fenobarbital causa deficiência de vitamina D, por ocasião da aceleração do metabolismo hepático desta vitamina, podendo causar problemas no metabolismo ósseo. BARAN *et al* (1979) demonstraram *in vitro* que a adição de fenobarbital forma um metabólito, o p-hydroxifenobarbital, que reduz a produção de H-25-hidroxivitamina D₃ e a diminuição dessa substância aumenta o metabolismo e consequentemente a excreção da vitamina D. Neste trabalho não foi observada alteração em relação à matriz óssea, conforme radiografias da parte distal da ulna. Filard *et al* (2000)

também não observaram alteração em densidade óssea em homens adultos que recebiam medicação anticonvulsivante. PASCUSI *et al* (2005) observaram que o uso prolongado de fenobarbital provoca osteomalácia.

O fenobarbital produz efeitos colaterais, contudo, durante um tratamento para controle das convulsões com o fenobarbital, não seria prudente, interrompê-lo, caso alterações como estas forem detectadas, pois as convulsões podem voltar a incidir. O ideal seria uma orientação ao proprietário do animal epilético, tornando-o mais consciente desses efeitos e sugerir um programa de avaliação e prevenção aos efeitos maléficos.

Aconselha-se realizar após 4 meses do uso do fenobarbital a mensuração do valor de tiroxina livre e repetir essa avaliação a cada 2 meses. No caso, se o valor for muito abaixo do valor normal, associado a sinais clínicos de hipotireoidismo, como letargia e ganho de peso, deve-se fazer uma suplementação de tiroxina exógena.

Após seis meses do uso do medicamento, deve-se realizar uma ultrasonografia hepática para se detectar precocemente alterações que correspondem à hepatopatia. Caso este exame acuse problemas do fígado, o ideal seria a tentativa de diminuir a dose através da associação com outros anticonvulsivantes que não sejam hepatotóxicos.

6 CONCLUSÃO

Frente aos resultados obtidos, é possível concluir que o uso prolongado de fenobarbital em filhotes de cães, resultou em alguns efeitos adversos tais como:

- Distúrbios comportamentais de hiperatividade após um mês de tratamento;
- Erupções cutâneas, do tipo alérgica com lesões maculo-papulares;
- Hepatopatia, diagnosticada através da ultrassonografia hepática e diminuição do valor de uréia;
- Diminuição do valor de tiroxina livre.

A dose de 4mg/kg foi considerada alta para filhotes de cães, pelos efeitos produzidos ao longo do trabalho, o ideal seria iniciar com uma dose mais baixa. E monitorização dos filhotes que recebem o fenobarbital é muito importante, se problemas como os citados acima forem detectados, deve-se diminuir a dose ou associar o fenobarbital a outro medicamento anticonvulsivante.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AITKEN, M. M.; HALL, E.; SCOTT, L.; DAVOT, J. L.; ALLEN, W. M. Liver-related biochemical changes in the serum of dogs being treated with phenobarbitone. **Vet Rec**, n.1, v. 153, p. 13-16, 2003.

ALI, F. E.; BUSTANMA, A. L.; BUSAIRI, W. A.; MULLA, A. L. Loss of Seizure control Due to anticonvulsant induced hypocalcemia. Medical Rehabilitation Center, Kuwait (2000).

ARIAS, M. V. B.; NETO, O. P. Emprego do fenobarbital no controle da epilepsia canina. **Revista Clínica Veterinária**, n. 23, p. 25-28, 1999.

ATESSAHIN, A.; KARAHAN, I.; ARICCI, I. Effects of phenobarbital on serum and liver paraoxonase and arylesterase activities in rats. **Turk Journal Veterinary Animal Science**, n. 28, p. 363-367, 2004.

BAI, S. A.; ABRAMSON, F. P. Interactions of phenobarbital with propranolol in the dog. **American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, vol. 222, issue 3, p. 589-594.

BARAN, A. C.; DANIEL T.; FAUSTO, M. L. ROBERTS, I.; KARL, AND AVIOLI, L. V. Phenobarbital-induced Alterations in the Metabolism of [³H]Vitamin D₃ by the Perfused Rachitic Rat Liver In Vitro. **J Clin Invest**, October, n. 4, v. 64, p. 1112–1117, 1979.

BOOTH, N. H. **Farmacologia e Terapêutica em Veterinária**, 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. Cap. 14, p. 219-221.

BREALIZE, J. E. Neurologic and behavioral development in the puppy. **Vet. Clin. North. Am. Small. Anm. Pract**, v. 8, p. 31, 1978.

BURT, A. D.; JAMES, O. F. W. **Pathophysiology of the liver**. In: Pathology of the liver. Edits: MacSWEEN R. N. M, ANTONY P. P, SCHEUER P. J., BURT A. D, PORTMANN B. C. Churchill, Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokio, 3. ed, 1994, p. 59-60.

BUNCH, S. E.; CASTLEMAN, W. L.; HORNBUCKLE, W. E.; TENNANT, B. C. Hepatic cirrhosis associated with long-term anticonvulsant drug therapy in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, n. 4, v. 181, 1982, p. 357-362.

CARVALHO, C. F. **Ultra-sonografia em pequenos animais**. Editora Roca: Rio de Janeiro, 2004. Cap. 6, p. 51-70.

CRIADO, P. R; CRIADO, R. J.; VASCONCELLOS, C.; RAMOS, R. O.; GONÇALVES, A. C. Reações cutâneas graves adversas a drogas: aspectos relevantes ao diagnóstico e ao tratamento - Parte I - Anafilaxia e reações anafilatóides, eritrodermias e o espectro clínico da síndrome de Stevens-Johnson & necrólise epidérmica tóxica (Doença de Lyell) **An. Bras. Dermato**, Rio de Janeiro, n. 4, v. 79, July/Aug, 2004.

CHRISMAN, C. **Neurologia dos pequenos animais**. 1. ed. São Paulo: Roca, 1997.

CHAUVET, A. E; FELDMAN E. C; KASS, P. H. Effects of Phenobarbital administration on results of serum biochemical analysis and adreno cortical function tests in epileptics dogs. **Journal American Veterinary Medicine Assoc**, n. 10, v. 207, p.1305-1307, 1995.

DAMINET S.; FERGUSON, D. C. Influence of drugs on thyroid function in dogs. **J Vet Intern Med**, Jul-Aug 4, v. 17, p. 463-472, 2003.

DAYRELL-HART B, STEINBERG S. A.; VANWINKLE T. J.; FARNBACH G. C. Hepatotoxicity of phenobarbital in dogs: 18 cases (1985-1989). **J Am Vet Med Assoc**, Oct 15; v. 199, n. 8, p. 1060-1066.

DEHASSE, J.& BUYSER, C. Comportamento e educação do cão. São Paulo, Livraria Varela, 1995

FILARD, S.; GUERREIRO, C. A.; MAGNA, L. A.; MARQUES NETO, J. F. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. **Arq Neuropsiquiatr**, Sep, v. 58 n.3A, p. 616-620, 2000.

FOSTER, S. F.; CHURCH, D. B.; WATSON, A. D. Effects of phenobarbitone on serum biochemical tests in dogs. **Aust. Vet. J**, v. 78, p. 23-26, 2000.

FOTIN, C. M. P. Convulsões: Tratamento emergencial do Status Epilepticus. **Revista Nosso Clínico** n. 26, p. 6-10, 2002.

GARCIA, H. H.; EVANS, C. A. W.; NASH, T. E. Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. . *Clinical Microbiology Reviews*, Washington, v. 15, n. 4, p. 747-756, 2002

GASKILL^a, C. L. Pancreatite associated with potassium bromide/Phenobarbital combination therapy in epileptic dogs. **Can Vet journal**, n. 7, v. 41, p. 555-558, 2000.

GASKILL^b, C. L.; HOFFMAN, W. E.; CRIBB, A. E. Serum alkaline phosphatase isoenzyme profiles in Phenobarbital treatment epileptic dogs. **Veterinary Clinical Pathology**, n. 4, v. 33, p. 215-222, 2004.

GIEGER, T. L.; HOSGOOD, G.; TABOADA, J.; WOLFSHEIMERK; MUELLER, P. B. Thyroid function and serum hepatic enzyme activity. **Journal Veterinary Internacional Medicine**, may-jun, n. 3, v. 14, p. 277-281, 2000.

GORNIAC, S. L.; SPINOSA, H. S. Farmacologia veterinária: considerações sobre farmacocinética que contribuem para explicar as diferenças de resposta observadas entre as espécies animais. **Revista CRMV**, Brasília, ano IX nº 30. setembro-dezembro 2003.

GRAHAM, R.A.; APRIL, D.; DANMUDRA, L. K.; KATHY, C.; CRISTOFER. C.; AJAY, M.; ANDREW, P. In vivo and in vitro induction of cytochrome P450 enzymes in beagle dogs. The **American society for pharmacology and experimental terapêuticas**, v. 30, n. 11, 2002.

HOSKINS.J. D. **Pediatria Veterinária; Cães e Gatos, do nascimento aos seis meses**. 2ª edição. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997, Cap 3, p. 442-444.

IKEDA T.; NISHIKAWA, A.; SON, H. Y; NAKAMURA, H.; MIYAUCHI, M.; IMAZAWAT; KIMURA S; HIROSEM. Synergistic effects of high-dose soybean intake with iodine deficiency, but not sulfadimethoxine or Phenobarbital, on rat thyroid proliferation. **Japan Journal Cancer**, n. 4, v. 92, p. 390-395, 2001.

INUZUCA, L. M; TERRA, B. V. C; RABITO, E. I; NONINO, B. C. B; VELASO. T. R.; ALEXANDRE, J. R. V; WICHERT, A. L, DALMAGRO, C. L.; BIANCHIN, M. M.; MARTINS, L. D.; ROSSET, S. E. R.; SAKAMOTO, A. C.; FERNANDES, R. M. F. Eficácia da dieta cetogênica em pacientes com epilepsia refratária. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 10, n. 2, suplement 34 h, 2004.

ISSLER, H.; RUOCCO, R. M. S. A. Aleitamento materno e drogas usadas pela mãe. **Artigos Especiais de Pediatria**, São Paulo, n. 3, v. 22, p. 223-227, 2000.

JAIN, N. C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea e Febiger, p. 417, 1993.

JACOBS G, CALVERT C, KAUFMAN A. **Neutropenia and thrombocytopenia in three dogs treated with anticonvulsants**. J Am Vet Med Assoc. 1998 Mar 1;212(5):681-4.

JOEST, E. Über Chorea Beim Hunde Zeitschrift für Thiermedizin, **Achter Band**,1902.

KANTROWITZ, L. B.; PETERSON, M. E.; TREPANIER, L. A.; MELIAN, C.; NICHOLS, R. Serum total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations in epileptic dogs treated with anticonvulsants. **J Am Vet Med Assoc**, Jun 15; v. 214, n. 12, p. 1804-1808, 1999.

KIMETT, S. M.; MCNAMEE, J. P.; MARHS, G. Chick embryo liver microsomal steroid hydroxylations: induction by dexamethasone, Phenobarbital, and glutethimide and inactivation following the administration of porphyrinogenic compounds. **Canada Journal Physiologic and Pharmacology**, June, v. 74, p. 97-103, 1996.

KURATA, Y.; WAKO, Y.; TANAKA, K.; INOUE, Y.; MAKINODAN, F. Thyroid hyperactivity induced by methimazole, spiro lactone and phenobarbital in marmosets: histopathology, plasma thyroid hormone levels and hepatic T4 metabolism. **Journal Veterinary Medicine Science**. n. 6, v. 62, p. 607-614, 2000.

LOPEZ, J. R. Uso de fármacos em convulsões de pequenos animais. **Consulta de difusão veterinária**, n.10, v. 94, p. 95-97, 2002

MAGUIRE, P. J.; FETTMAN, M. J.; SMITH, M. O.; GRECO, D. S.; TURNER, A. S.; WALTON, J. A.; OGILVIE, G. K. Effects of diet on pharmacokinetics of Phenobarbital in healthy dogs. **Journal American Veterinary Medicine Ass.**, n. 6, v. 217, p. 847-852, 2000.

MARCH, P. A.; HILLIER, A.; WEISBRODE, S. E.; MATTOON, J. S.; JOHNSON, S. E.; DIBARTOLA, S. P.; BROFMAN, P. J. Superficial necrolytic dermatitis in 11 dogs with a history of phenobarbital administration (1995-2002). **J Vet Intern Med**, Jan-Feb v. 18, n. 1, p. 65-74, 2004.

MARCAS, W. J.; JÚNIOR, M. D.; PAUL, A.; GARCIA, M. D. Epilepsy. **The American Academy of Family Physicians**. San Francisco, v.1, p. 1202-1213, 1998.

MASCARENHAS, N. M. F.; IDERIHA, N. M.; ORSI, A. M. Alguns eventos morfológicos do processo de reparo de falha óssea diafisária no rádio esquerdo de ratos tratados com fenobarbital. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo v. 36, n. 4, 1999.

MASON, P. **Nutritional Supplementes and Drugs the Pharmaceutical Journal**, n. 26, v. 269, p. 609-611, 2002.

MASUKO, A. H.; CASTRO, A. A.; SANTOS, G. R.; ATALLAH, A. N.; PRADO, L. B. F.; CARVALHO, L. B. C.; PRADO, G. F. Intermittent diazepam and continuous Phenobarbital to treat recurrence of febrile seizures. **Arquivo Neuropsiquiatria**, n. 4, v. 61, p. 897-901, 2003.

MATTOS, P. No Mundo da Lua: Perguntas e respostas sobre o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade em crianças, adolescentes e adultos. São Paulo: Lemos Editorial, 2001. 158 p.

MIRANDA, R. G. Os gregos e a epilepsia. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 31/10/1999.

MULLER^a, P. B.; TABOADA, J.; TAYLOR, H. W.; WOLFSHEIMER, K. J. Effects of long term Phenobarbital treatment on the liver in dogs. **Journal Veterinary medicine**, n. 2, v. 14 mar-apr, p. 165-171, 2000.

MULLER^B, P. B.; WOLFSHEIMER, K. J.; TABOADA, J.; HOSGOO, D. G.; PARTINNGTON, B. P.; GASCHEN, F. P. Effects of long term Phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. **Journal Veterinary Internacional Medicine**, mar-apr, 2000, v. 14, n. 2, p. 156-157.

MUNNÉ, M. Intoxicaciones medicamentosas (II) analgesicos y anticonvulsivantes. **Anales sis San Navarra**, v. 26, Supl 1, p. 81-83, 2003.

NIKOLAOS, T.; STYLIANOS, G.; CHRYSSOLA, N.; IRINI, P.; CHRISTOS, M.; DIMITRIOS, T.; KONSTANTINOS, P.; ANTONIS, T. The effect of long term antiepileptic treatment on serum cholesterol(TC, HDL, LDL) and triglyceride levels in adult epileptic patients on monotherapy. **Mag. Diagnostics and Medical Technology**, n. 4, v. 10, p. 50-52, 2004.

NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. **Small animal diagnostic ultrasound**. Second edition W.B Saunders company, 2002. Unidet States of America, p. 93-128.

OTOOM, S.; HADIDI, H. Seizure induced by antiepileptic drougs. **Annals of Saudi medicine**, vol. 20, ns. 3-4, 2000, p. 316-318, 2000.

PARENT, J. 1ºSimpósio Internacional de Neurologia, Curitiba-PR.**Anais**, p. 32-41, 2000.

PASCUSSI, J. M.; ROBERT, A.; NGUYEN, M.; WALRANT, D. O;; GARABEDIANN, M.; MARTIN, P.; PINAV, T.; SARIC, J.; NAVARRO, F.; MAUREAL, P.; VILAREM, M. J. Possibile involvement of pregnane X receptor enhanced CY P24 expression in drug- induced osteomalácia. **Journal of Clinical Investigation**, n. 1, v. 115, p. 177-186, 2005.

RHO, J.M; SANKAR.R. The pharmacologic basis of antiepilect drug action. **Epilepsia** . 1999; 40: 1471- 1483.

ROMERO, A. S.; DELGADO, G.; QUINTANA, J. A. Pode el tratamiento asociado con ticlopidina y nifedipina aumentar los niveles séricos del fenobarbital. **Revista de Neurologia** n. 5, v. 36, p. 433-434, 2003.

SCHUBERT, T. The phenobarbital, enzymes hepatics and thyroid. The news magazine of ary medicine November, n. 1, 2002.

SCHWARTZ-PORSCHKE, D. (1986). Epidemiological, clinical, an pharmacokinetic studies in spontaneously epileptic dogs and cats. **Proceedings the Am. Coll. Of Vet. Int.Med**, Washigton DC, 62-64.

SILVA, D; JOSÉ, J. Epilepsia. Guia Clínico en atención primária. 2002, v. 2, n. 6.

TARGETT, M. P. **Tratado de Medicina de Pequenos Animais**. São Paulo: Roca, 2001. Cap120, p. 283-245, 2001.

TILLEY, L. P; SMITH, F. W. K. **Consulta Veterinária em Cinco Minutos. Espécies canina e felina**. 2. ed. São Paulo, 2003. p. 170-171.

TOSTES, R. A; BANDARRA, E. P. A biópsia hepática em cães. **Revista CFMV-Brasília-DF-Ano VIII nº 27- set/out/nov/dez, 2002**, p. 35-41, 2002.

VARGAS, M.; LAMB, J. G.; FRANKLIN, M. R. Phase II- Selective induction of hepatic drug-metabolizing enzymes by oltipraz [5(2-pyrazenyl)-4methyl-1,2-Dithiol-3-thione], 1,7-phenanthroline, and 2,2-dipyridil in rats is not accompanied by induction of intestinal enzymes drug metabolism and disposition. **The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics**, vol. 26, n. 2 p. 91-97, 1997.

VARONA, J.; ESCRIBANO, E.; CALDERÓN, J. N. Fenobarbital: farmacocinética, toxicología y monitorización por el laboratorio. **Revista diagnóstico biológico** v. 50 p. 19, Madrid jan-març 2001.

VENDITT, P.; LEO, T.; MEO, S. D. Effect of Phenobarbital treatment on characteristics determining susceptibility to oxidants of homogenates mitochondria and micrososses from rat liver. **Cellular physiology and biochemist**, Napole Italy, v. 8, July, p. 328-338, 1998.

VOUDRIS, K.; MOUSTAKI, M.; ZEIS, P. M.; DIMOU, S.; VAGIAKOU, T.; SAGRIS, B.; SKARDOUTSOU, A. **Seizure**, v. 11, n. 6, p. 377-380, 2002. Disponível em www.elsevier.com.

YAZAR, E.; ODEMIR, M.; ELMAS, A. L.; BAS, B.; TRAI. Phenobarbital Effects on Brain and Liver, Tissues enzyme active in mice. **ACTA VET. BRNO**, v. 71, p. 309-312, 2002.

YIGIT, S.; KORKMAZ, A.; SEREK, B. Drug induced hypersensitivity syndrome in a premature infant. **Pediatric Dermatology**, n. 1, v. 22, p. 71-74, 2005.

ANEXOS

ANEXO 1

1. Nome:
2. Raça:
3. Data de nascimento:
4. Cor da pelagem:
5. Cor dos olhos:
6. Sinais particulares
7. Sexo:
8. Intacto ou castrado?
9. Comprou ou adotou o animal?
10. Nome do proprietário:
11. Endereço:
12. Fone:
- 13 Tempo de posse :
- 14 Ambiente: Urbano ☐ Rural ☐ Suburbano ☐
15. Possui outros animais na casa? Quantos?
Gatos ☐ Cães ☐ Aves ☐ Répteis ☐ Outros ☐

16. Como é o local onde o animal dorme?

17. Qual a frequência de banhos nesse animal?

18. Qual alimento era oferecido ao cão antes da ração?

Ração enlatada ☐ Ração seca ☐ Sobras de comida ☐ Carne ☐

19. Oferecia algum outro tipo de alimento como por exemplo vitaminas, torradas, biscoitos? Qual ?

20 Já ofereceu alguma dieta especial ? Sim ☐ Não ☐

21. Já apresentou alguma enfermidade ? Qual?

22 Já usou algum medicamento? Sim ☐ Não ☐

23. Se sim, foram:

Xampus ☐ Creme-rinse ☐ Injeções ☐ Comprimidos ☐ Soluções ☐
Pomadas ☐

24. Animal apresenta pulgas ou carrapatos?

25. Tem observado algum dos seguintes itens?

Feridas <input type="checkbox"/>	Queda de pelo <input type="checkbox"/>	Problemas de ouvido <input type="checkbox"/>	Odor <input type="checkbox"/>
Coceira <input type="checkbox"/>	Ganho de peso <input type="checkbox"/>	Perda de peso <input type="checkbox"/>	Vômito <input type="checkbox"/>
Diarréia <input type="checkbox"/>	Cansaço <input type="checkbox"/>	Depressão <input type="checkbox"/>	Aumento do apetite <input type="checkbox"/>
Diminuição do apetite <input type="checkbox"/>	Aumento da sede <input type="checkbox"/>	Tosse <input type="checkbox"/>	
Espirro <input type="checkbox"/>	Secreção nasal <input type="checkbox"/>	Secreção ocular <input type="checkbox"/>	Ronca <input type="checkbox"/>

26. Seu animal de estimação:

- ☐ esfrega a face
- ☐ lambe ou mordisca as patas
- ☐ morde a área da cauda
- ☐ rola de costas
- ☐ Lambe a área do estômago

27. Sofreu algum traumatismo?

28. Animal claudica (manca) ?

29. Houve ingestão de corpos estranhos recentemente?

30. Já apresentou problemas dentários?

31. Animal apresenta algum distúrbio de comportamento como vocalização excessiva, mordidas destrutivas, problemas de eliminação(fezes e urina)?

32. O animal é agressivo com as pessoas?

ANEXO 2

Teste de Personalidade

Diante das seguintes situações, como reage o filhote ?

1. Atração social : Coloque o filhote no chão, com suavidade, no centro da área de teste. Afaste-se aos poucos e agache-se. Chame-o com um tom de voz alegre, batendo palmas para atrair a atenção do filhote.
2. Desejo de acompanhar : O filhote estando perto de você fique em pé e afaste-se do filhote, sem encorajá-lo, caminhando de maneira normal. Tenha certeza que ele percebe seu afastamento.
3. Dominância por sujeição : Agache-se e faça deitar o filhote, faça-o rolar de lado e o coloque de barriga para cima, delicadamente. Segure-o nesta posição durante 30 segundos.
4. Dominância social : Acaricie o filhote afagando a cabeça, pescoço, ombros e costas. Passe a mão nas orelhas, focinho e patas.
5. Dominância por elevação : Coloque suas mãos entrecruzadas sob o tórax do filhote e o levante-o do solo de tal maneira que suas patas não toquem mais o chão. Mantenha-o assim durante 30 segundos; o filhote não tendo mais nenhum controle deve confiar totalmente em você e aceitar sua dominância.

	Comportamento	NOTA
1	ATRAÇÃO SOCIAL – Assinalar uma nota	
	Vem imediatamente, rabo levantado, pula, morde mãos	1
	Vem imediatamente, rabo levantado, empurra com patas, lambe mãos	2
	Vem diretamente, rabo levantado	3
	Vem diretamente, rabo baixo	4
	Vem com hesitação, rabo baixo	5
	Não vem	6
2	Desejo de acompanhar – Assinalar uma nota	
	Acompanha prontamente rabo levantado, entre pés e morde pés	1
	Acompanha prontamente rabo levantado, entre pés	2
	Acompanha prontamente rabo levantado	3
	Acompanha prontamente rabo baixo	4
	Não acompanha ou vai por conta própria	5
3	Dominância por sujeição (30s) – Assinalar uma nota	
	Debate-se ferozmente, investe com patas, rosna/morde	1
	Debate-se ferozmente, investe com patas	2
	Acalma-se, debate-se, acalma-se com contato visual	3
	Debate-se, depois acalma	4
	Sem debate	5
	Sem debate, esforça-se para evitar contato visual	6
4	DOMINÂNCIA SOCIAL (30s) - Assinalar uma nota	
	Pula, empurra com patas, morde, rosna	1
	Pula, empurra com patas	2
	Aninha-se no examinador, tenta lamber o rosto	3

	Tenta se desvencilhar, lambe mãos	4
	Vira de Barriga para cima, lambe mãos	5
	Afasta-se e permanece afastado	6
5	DOMINÂNCIA POR ELEVAÇÃO (30s) – Assinalar uma nota	
	Debate-se ferozmente, morde ou rosna	1
	Debate-se o tempo todo	2
	Sem debater, relaxado	3
	Debate-se. acalma, lambe	4
	Sem debater, lambe mãos	5
	Sem debater, congela	6

Teste de obediência

1. Busca de objetos : mostrar um papel amassado ao filhote. Quando você perceber que ele o viu, arremesse-o na frente dele, a uma curta distância.
2. Sensibilidade ao toque : Pegue uma das patas anteriores e pressione com intensidade crescente a membrana interdigital até obter uma resposta, enquanto você conta até 10. Pare assim que o filhote queira se desvencilhar ou mostrar desconforto.
3. Sensibilidade sonora : Coloque o filhote no centro do ambiente de teste. Produza (você ou seu assistente) um barulho forte a mais ou menos 1,5 m de distância. Você pode usar bater com uma colher de metal em uma panela de metal.
4. Sensibilidade visual : Coloque o filhote no centro do ambiente de teste. Amarre uma toalha com barbante e puxe-a pelo chão a uma distância de mais ou menos 1,5m do filhote.

1	BUSCA DE OBJETOS	Nota
	Persegue objeto, apanha objeto e foge	1
	Persegue objeto, de pé sobre o objeto, não volta	2
	Persegue objeto e volta com o objeto para o examinador	3
	Começa a perseguir objeto, perde o interesse	4
	Não persegue objeto	5
2	Sensibilidade ao toque (Contagem segundos)	
	8 - 10 seg. Antes de responder	1
	6 - 7 seg. Antes de responder	2
	5 - 6 seg. Antes de responder	3
	2 - 4 seg. Antes de responder	4
	1 - 2 seg. Antes de responder	5
	Sem resposta	6
3	SENSIBILIDADE SONORA	
	Ouve, localiza o som, vai à direção a ele, latindo	1
	Ouve, localiza o som, late	2
	Ouve, localiza o som, mostra curiosidade, anda em direção ao som	3
	Ouve, localiza o som	4
	encolhe-se, afasta de ré, esconde	5
	Ignora o som, sem curiosidade	6
4	SENSIBILIDADE VISUAL	
	Olha o objeto, ataca e morde	1
	Olha, late, rabo para cima	2
	Olha com curiosidade, tenta investigar	3
	Olha, late, rabo entre as pernas	4
	Foge, se esconde	5
	Ignora o objeto	6

Resultado

Quantas vezes você assinalou cada uma das notas ?
As notas de 1 a 6 significam:

1	<i>dominante agressivo</i>
2	dominante
3	equilibrado
4	submisso adaptado
5	extremamente submisso
6	independente

Predominância de 1, combinado com 1 ou 2 em sensibilidade ao toque:

Este filhote é extremamente dominante e mostra tendências agressivas. Pode morder.

Não é indicado como primeiro cão, nem para uma família com crianças pequenas ou idosas e nem para uma pessoa muito tranquila e dócil

Seu dono deverá ser adulto, experiente e saber educá-lo com firmeza, mas sem agressividade para não deixá-lo ainda mais agressivo. O cão poderá se tornar um bom companheiro e prestar bons serviços, mas há também à possibilidade de que venha ser difícil de controlá-lo

Predominância de 2 : O filhote tende a ser extrovertido e dominante. Não é indicado como primeiro cão nem para uma família com crianças pequenas, embora sirva para crianças mais velhas. Será um bom cão de trabalho para um dono experiente.

Predominância de 3 : É um cão relativamente equilibrado. Serve para a maioria das pessoas, se adapta a maioria das situações. Serve para a família com crianças pequenas, aceita bem o treinamento, adequado para quem nunca teve um cão.

Predominância de 4 : É um cão submisso, que vai se enquadrar bem na maioria das casas. Talvez seja um pouco menos extrovertido e dinâmico do que aquele que obteve mais 3's. Dá-se bem com crianças e aceita bem o treinamento.

Predominância de 5 : É um animal muito submisso, que vai precisar muito reforço positivo e manuseio carinhoso, para aumentar sua autoconfiança. Não se adapta bem as mudanças, e precisa de um ambiente ordenado e estruturado. Assusta

facilmente, leva tempo para se acostumar a situações novas. Não deve ser tratado com violência ou castigos severos.

Predominância de 6 : principalmente na rubrica dominância social, indica um cão de educação difícil, independente. Faz o que bem entende. Se além dos 6's houver 1 ou 2's tem-se um animal que poderá morder em situações de estresse. Não é indicado para crianças ou donos inexperientes. É um animal que pode não gostar de ser acarinhado ou ficar no colo. É um animal de relacionamento difícil, quer ele seja um cão de serviço ou apenas de companhia.

ANEXO 3

Ano e Mês	Atividade
Junho/2004	Adaptação dos cães no local do experimento, colheita de sangue, exames, vacinas, vermífugos e antipulgas. Início da terapia com fenobarbital
Julho/2004	Vacinação Desverminação
Agosto/2004	Vacinas Vermífugo Antipulgas Colheita de sangue e exames de acordo com o grupo
Setembro/2004	Vacinas Vermífugo Antipulgas Colheita de sangue e exames de acordo com o grupo
Outubro/2004	Vermífugo Antipulgas Colheita de sangue e exames de acordo com o grupo
Novembro/2004	Vermífugo Antipulgas Colheita de sangue e exames de acordo com o grupo
Dezembro/2004	Vermífugo Antipulgas Colheita de sangue e exames de acordo com o grupo. Fim do tratamento

ANEXO 4

TABELA 18 - AVALIAÇÃO HEMATOLOGICA INICIAL - SÉRIE VERMELHA

Animal	Hm (mm/ μ l)	Ht (%)	HB g/L	VGM fL	CHGM %
Controle					
1	8,97	42	13,40	47,19	31,90
2	Óbito				
3	7,44	39	16,60	52,40	42,50
4	5,36	37	12,20	69,02	32,90
5	5,35	32	11,00	59,81	34,38
6	5,91	35	12,70	59,32	36,28
Tratamento					
7	5,20	34	11,60	65,38	34,12
8	4,61	33	5,70	71,73	17,27
9	4,81	33	12,20	68,75	36,97
10	4,39	28	9,60	65,11	34,28
11	5,60	34	11,20	60,70	32,90
2	5,51	34	11,70	61,70	34,40

TABELA 19. PRIMEIRA AVALIAÇÃO HEMATOLOGICA- SÉRIE BRANCA

Animal	Leucócitos	Seg (%)	Seg (abs)	Bast (%)	Bast (abs)	Linf (%)	Linf (abs)	Eos (%)	Eos (abs)	Mono (%)	Mono (abs)	Basof (%)	Basof (abs)
Controle													
1	22.500	83	18675	5	1125	5	1125	2	450	5	1125	0	0
2	Óbito												
3	32.600	71	23146	1	326	26	8476	0	0	2	652	0	0
4	21.100	82	17302	1	211	15	3165	0	0	2	422	0	0
5	14.500	78	11310	2	290	15	2175	1	145	4	580	0	0
6	14.400	53	7632	3	432	29	4176	9	1296	6	864	0	0
Tratamento													
7	11.800	63	7316	2	236	32	3776	3	354	0	0	0	0
8	12.100	40	4840	1	121	57	6897	2	242	0	0	0	0
9	11.400	62	7068	5	570	33	3762	0	0	0	0	0	0
10	13.400	62	8308	3	402	30	4020	3	402	2	264	0	0
11	14.300	69	9867	0	0	28	4004	3	429	0	0	0	0
12	15.400	58	8932	2	308	36	5544	4	616	0	0	0	0

TABELA 20 - AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA- SÉRIE VERMELHA APÓS 30 DIAS DO INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Hm	Ht	HB	VGM	CHGM
	(mm/ μ l)	(%)	g/L	fL	%
Controle					
1	6,43	41	14,9	63,76	36,34
2	Óbito				
3	5,5	35	12,3	63,63	35,14
4	5,4	30	12	55,55	40
5	6	45	12,7	75	28,2
6	5,31	34	12,3	64	36,1
Média	5,55	36	12,32	64,54	34,86
Variância	1,21	40,67	0,08	63,78	24,13
Desvio	1,1	6,37	0,28	7,98	4,91
Tratamento					
7	5,41	37	13,8	68,39	37,29
8	5,82	36	12,8	61,8	35,5
9	5,32	35	13,1	65,78	37,4
10	5,07	35	12,5	69	35,71
11	4,7	27	9,9	57,44	36,6
12	5,4	38	12,4	70,3	32,63
Média	5,28	34,66	12,41	65,45	35,85
Variância	0,147	15,47	1,77	24,47	3,10
Desvio	0,37	3,93	1,33	4,94	1,76

Tabela 18 - Avaliação hematológica- Série branca após 30 dias do início do experimento

Animal	Lt	Seg	Seg	Bast	Bast	Linf	Linf	Eos	Eos	Mono	Mono	Basof	Basof
		(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)
Controle													
1	13.600	70	9520	0	0	27	3672	0	0	0	0	0	0
2	Óbito												
3	12.900	63	8127	0	0	34	4386	2	258	1	129	0	0
4	16.500	68	11220	0	0	31	5515	1	165	0	0	0	0
5	17.200	43	7396	0	0	50	8600	5	86	2	344	0	0
6	11.800	58	6844	0	0	40	4720	2	236	0	0	0	0
Média	14.600	58	8396,75	0	0	38,75	5805,25	2,5	186,25	0,75	118,25	0	0
Variância	7.033.333	116,66	3818680	0	0	70,25	3695637	3	6041,583	0,916667	26348,25	0	0
Desvio	2.652	10,79	1954,14	0	0	8,38	1922,4	1,73	77,72	0,95	162,32	0	0
Tratamento													
7	9.100	56	5096	1	91	43	3913	0	0	0	0	0	0
8	11.100	53	5883	1	111	42	4662	4	444	0	0	0	0
9	16.100	59	9499	0	0	40	6440	1	161	0	0	0	0
10	21.700	69	14973	2	434	29	6293	0	0	0	0	0	0
11	11.300	57	6441	1	113	41	4633	0	0	1	113	0	0
12	11.900	49	5831	0	0	48	5712	2	238	0	0	0	0
Média	13.53	57,17	7953,83	0,83	124,83	40,5	5275,5	1,17	140,5	0,17	18,83	0	0
Variância	21302667	45,7	14181378	0,57	25645,37	39,5	1045499	2,57	32251,9	0,17	2128,17	0	0
Desvio	4.61	6,76	3765,81	0,74	160,14	6,28	1022,49	1,6	179,58	0,4	46,13	0	0

TABELA 21 - AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA- SÉRIE VERMELHA APÓS
60 DIAS DO INÍCIO DO EXPERIMENTO.

Animal	Hm	Ht	HB	VGM	CHGM
	(mm/ μ l)	(%)	g/L	fL	%
Controle					
1	6,1	36	14,1	59,01	39,1
2	6,68	46	15,1	69,7	32,9
3	6,63	40	14,5	60,7	36,3
4	6,21	40	14,4	64,41	36
5	7,17	44	15,4	62	35
6	5,4	40	14	74,07	35
Média	6,41	42	14,68	66,17	35,04
Variância	0,36	12,4	0,30	33,61	4,17
Desvio	0,6	3,52	0,55	5,79	2,03
Tratamento					
7	5,1	40	12,9	78,43	32,25
8	7,3	34	15,3	46,57	45
9	5,7	41	14	71,92	34,14
10	5,5	39	13,9	70,9	35,64
11	5,56	38	12,3	69,1	32,4
12	6,56	42	13,8	64,7	32,9
Média	5,93	39	13,7	66,67	35,33
Variância	0,67	8	1,06	119,44	23,78
Desvio	0,81	2,82	1,02	10,92	4,87

TABELA 22 - AVALIAÇÃO HEMATOOLÓGICA- SÉRIE BRANCA 60 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Lt	Seg	Seg	Bast	Bast	Linf	Linf	Eos	Eos	Mono	Mono	Basof	Basof
		(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)
Controle													
1	22.000	81	17820	1	220	14	3080	0	0	4	880	0	0
2	13.600	75	10200	0	0	25	3400	0	0	0	0	0	0
3	13.900	51	7089	2	278	47	6533	0	0	0	0	0	0
4	12400	61	7564	0	0	38	4712	1	124	0	0	0	0
5	16.400	57	9348	1	164	40	6560	0	0	2	328	0	0
6	11.800	54	6372	0	0	44	5192	1	118	1	118	0	0
Média	15.017	63,17	9732,17	0,67	110,3	34,67	4912,83	0,33	40,33	1,17	221	0	0
Variância	14.225,67	146,57	17751499	0,67	15907,87	159,67	2220862	0,27	3907,67	2,57	120572,4	0	0
Desvio	3.77	12,1	4213,25	0,81	126,12	12,64	1490,25	0,509	62,51	1,6	347,23	0	0
Tratamento													
7	10.300	75	7725	0	0	22	2266	3	309	0	0	0	0
8	15.000	64	9600	1	150	31	4650	3	450	1	150	0	0
9	12.300	69	8487	0	0	28	3444	1	123	2	246	0	0
10	13.800	60	8280	0	0	39	5382	0	0	1	138	0	0
11	14.900	47	7003	0	0	53	7897	0	0	0	0	0	0
12	12.500	45	5625	1	125	54	6750	0	0	0	0	0	0
Média	13.133	60	7786,667	0,33	45,83333	37,83333	5064,833	1,166667	147	0,666667	89	0	0
Variância	3234666,7	143,2	1862552	0,27	5104,17	177,37	4318841	2,17	36691,2	0,67	10906,8	0	0
Desvio	1.79	11,96	1364,75	0,59	71,44	13,31	2078,18	1,46	60,57	0,81	104,43	0	0

TABELA 23 - AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA- SÉRIE VERMELHA
90 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Hm	Ht	HB	VGM	CHGM
	(mm/μl)	(%)	g/L	fL	%
1	7,56	46	17,2	61,2	37,4
2	9,33	50	18,9	53,59	37,8
3	7,06	46	16,3	65,15	35,41
4	7,94	44	18,3	55,41	41,59
5	8,13	49	17,6	60,27	35,91
6	6,25	41	14,6	66,2	35,7
Média	7,74	46	17,14	60,12	37,28
Variância	1,07	10,8	2,36	25,61	5,34
Desvio	1,03	3,28	1,53	5,06	2,31
Tratamento					
7	5,78	43	14,5	75,5	33,8
8	6	45	15,4	75	34,3
9	6,55	46	16,6	70,8	36,1
10	5,89	41	15,1	70,7	36,9
11	6,35	39	14,1	61,41	36,15
12	6,48	43	15,6	66,35	36,27
Média	6,17	42,83	15,21	69,96	35,57
Variância	0,13	6,57	0,77	28,62	1,57
Desvio	0,31	2,56	0,87	5,35	1,23

TABELA 24 - AVALIAÇÃO HEMATOOLÓGICA- SÉRIE BRANCA 90 APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Lt	Seg	Seg	Bast	Bast	Linf	Linf	Eos	Eos	Mono	Mono	Basof	Basof
		(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)
Controle													
1	15.400	79	12166	0	0	21	3134	0	0	0	0	0	0
2	10.500	67	7035	1	105	32	3360	0	0	0	0	0	0
3	12.700	59	7493	0	0	41	5207	0	0	0	0	0	0
4	12.900	69	8901	0	0	30	3870	0	0	1	129	0	0
5	15.700	43	6751	0	0	50	7850	0	0	1	157	0	0
6	21.100	69	14559	0	0	30	6330	0	0	1	211	0	0
Média	14.717	64,33	9484,16	0,17	17,5	34	4958,5	0	0	0,5	82,83	0	0
Variância	13.465.667	149,7	10143922	0,17	1837,5	102	3474474	0	0	0,3	8928,57	0	0
Desvio	3.670	12,23	3184,95	0,4	42,86	10,09	1863,99	0	0	0,54	94,49	0	0
Tratamento													
7	12.100	50	6050	0	0	49	5929	0	0	1	121	0	0
8	11.100	61	6771	0	0	38	4218	0	0	1	111	0	0
9	15.600	53	8268	0	0	45	7020	0	0	2	312	0	0
10	14.400	55	7920	0	0	44	6336	0	0	1	144	0	0
11	13.400	44	5896	0	0	56	7504	0	0	0	0	0	
12	10.500	67	7035	1	105	32	3360	0	0	0	0	0	0
Média	12.850	55	6990	0,17	17,5	44	5727,83	0	0	0,83	114,67	0	0
Variância	3883000	66	925721,2	0,17	1837,5	70	2624206	0	0	0,47	11025,22	0	0
Desvio	1.971	8,12	962,14	0,4	42,86	8,36	1619,94	0	0	0,	115,02	0	0

TABELA 25- AVALIAÇÃO HEMATOLOGICA- SÉRIE VERMELHA 120 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Hm	Ht	HB	VGM	CHGM
	(mm/ μ l)	(%)	g/L	fL	%
Controle					
1	8,68	50	18,1	57,6	36,2
2	11,01	65	24,9	59,03	38,3
3	8,2	50	19,3	60,97	38,6
4	8,69	62	19,7	71,34	31,77
5	8,54	55	19,4	64,4	32,27
6	7,86	49	17,6	62,34	35,91
Média	8,86	56,2	20,18	63,61	35,37
Variância	1,24	46,96	6,83	24,09	8,49
Desvio	1,11	6,85	2,61	4,9	2,91
Tratamento					
7	6,68	47	17,1	70,35	36,38
8	7,32	47	17,3	64,2	36,8
9	6,45	50	16,6	77,51	33,2
10	6,27	42	15,6	66,98	37,14
11	9,57	45	21,5	47,02	47,77
12	6,84	45	17,4	65,7	38,66
Média	7,18	46	17,53	65,23	38,35
Variância	1,47	7,2	4,17	102,54	24,65
Desvio	1,22	2,68	2,02	10,12	4,96

TABELA 26 - AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA- SÉRIE BRANCA- 120 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Lt	Seg	Seg	Bast	Bast	Linf	Linf	Eos	Eos	Mono	Mono	Basof	Basof
		(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)
Controle													
1	10.200	68	6936	0	0	32	3264	0	0	0	0	0	0
2	15.100	61	9211	1	151	38	5738	0	0	0	0	0	0
3	13.200	69	7392	1	132	31	4092	0	0	0	0	0	0
4	16.500	49	8085	0	0	50	8250	0	0	1	165	0	0
5	16.100	65	10.465	0	0	31	4991	1	161	3	483	0	0
6	13.000	60	7800	0	0	37	4810	1	130	2	260	0	0
Média	14.017	62	8314,83	0,33	47,17	36,5	5190,83	0,33	48,5	1	151,33	0	0
Variância	5.589.667	53,6	1699402	0,27	5375,37	53,1	2952596	0,27	5741,5	1,6	38140,67	0	0
Desvio	2.364	7,32	1303,61	0,509	73,31	7,28	1718,31	0,59	75,77	1,26	195,29	0	0
Tratamento													
7	9.500	58	5510	0	0	41	3895	0	0	1	95	0	0
8	9.700	45	4365	0	0	51	4947	0	0	4	388	0	0
9	11.400	56	6384	1	114	43	4902	0	0	0	0	0	0
10	10.500	42	4410	1	105	55	5775	0	0	2	210	0	0
11	19.600	45	8820	1	196	54	10584	0	0	0	0	0	0
12	12800	37	4736	0	0	59	7552	3	384	1	128	0	0
Média	12.250	47,17	5704,17	0,5	69,17	50,5	6275,83	0,5	64	1,33	136,83	0	0
Variância	14435000	66,97	2922775	0,3	6746,57	50,3	5952264	1,5	24576	2,67	21542,57	0	0
Desvio	3799,34	8,18	5406,2	0,54	82,13	7,09	2439,72	1,22	156,76	1,503	146,77	0	0

TABELA 27- AVALIAÇÃO HEMATOLOGICA- SÉRIE VERMELHA 150 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Hm	Ht	HB	VGM	CHGM
	(mm/ μ l)	(%)	g/L	fL	%
1	12,73	64	27,9	50,27	43,59
2	6,23	45	15,7	72,23	34,8
3	6,34	42	15	66,24	35,41
4	7,36	52	17,1	71,23	32,88
5	8,24	53	18	64,22	33,96
6	8,01	51	19	63,67	37,25
Média	7,26	48,6	16,96	67,518	34,86
Variância	5,77	58,17	22,07	62,27	14,87
Desvio	2,38	7,62	4,69	7,88	3,85
Tratamento					
7	6,31	53	16,5	83,99	31,13
8	8,09	53	20,2	65,51	38,11
9	10,81	60	27,2	55,5	45,33
10	13	61	18	46,92	29,5
11	6,5	46	16,2	70,76	35,21
12	6,9	49	16,7	70,01	34,08
Média	8,67	53,67	19,13	65,43	35,56
Variância	7,47	35,07	17,77	167,07	32,16
Desvio	2,72	5,92	4,21	12,92	5,66

TABELA 28 - AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA- SÉRIE BRANCA 150 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

<i>Animal</i>	<i>Lt</i>	<i>Seg</i>	<i>Seg</i>	<i>Bast</i>	<i>Bast</i>	<i>Linf</i>	<i>Linf</i>	<i>Eos</i>	<i>Eos</i>	<i>Mono</i>	<i>Mono</i>	<i>Basof</i>	<i>Basof</i>
		(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)
Controle													
1	19.400	56	10864	0	0	43	8342	0	0	1	0	0	0
2	14.700	70	10290	0	0	29	1029	0	0	1	147	0	0
3	7.700	64	4928	0	0	35	2695	0	0	1	77	0	0
4	12400	64	7936	0	0	32	3968	3	372	1	124	0	0
5	13.650	65	8.873	0	0	34	4641	1	136,5	0	0	0	0
6	20.700	51	10557	1	207	43	8901	2	414	3	621	0	0
Média	14.758	61,67	8908	0,16	34,5	36	4929,33	1	153,75	1,17	161,5	0	0
Variância	22.692.417	47,46667	5048294	0,17	7141,5	33,6	9726515	1,6	37315,58	0,7	54412,3	0	0
Desvio	4.764	6,88	2246,8	0,4	84,5	5,79	3118,73	1,26	193,17	0,97	233,26	0	0
Tratamento													
7	12.400	55	6820	0	0	40	4960	5	620	0	0	0	0
8	18.000	69	12420	0	0	31	5580	0	0	0	0	0	0
9	22.800	49	11172	1	228	48	10984	1	228	1	228	0	0
10	13.700	56	7672	1	137	38	5206	5	660	0	0	0	0
11	12.900	80	10320	0	0	19	2451	0	0	1	129	0	0
12	11.600	62	7192	0	0	35	4060	0	0	2	232	0	0
Média	15.233	61,83	9266	0,33	60,83	35,16	5540,17	1,83	251,33	0,67	98,17	0	0
Variância	18786667	125,37	5503339	0,27	9709,67	94,97	8363803	6,17	98594,67	0,67	12925,77	0	0
Desvio	1370,64	11,19	2345,91	0,59	98,53	9,74	2892,02	2,48	313,99	0,812	113,69	0	0

TABELA 29. AVALIAÇÃO HEMATOLOGICA- SÉRIE VERMELHA 180 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Hm	Ht	HB	VGM	CHGM
	(mm/ μ l)	(%)	g/L	FL	%
Controle					
1	6,65	51	16,5	76,69	32,35
2	8,33	60	20,1	72,02	33,5
3	fuga				
4	7,55	51	18	67,54	35,29
5	7,72	55	18,6	71,24	33,81
6	7,32	51	18	69,76	35,29
Média	7,32	51	18	69,76	35,29
Variância	0,37	15,8	1,68	11,49	1,58
Desvio	0,61	3,97	1,29	3,38	1,25
Tratamento					
7	6,29	50	18,7	79,49	37,4
8	6,22	50	17,2	80,38	34,4
9	7,04	53	18,4	75,28	34,71
10	5,99	50	17	83,47	34
11	7,29	50	16,6	68,58	33,2
12	6,93	57	21,3	82,25	37,36
Média	6,67	51,67	18,2	78,27	35,13
Variância	0,27	8,27	2,98	30,36	3,17
Desvio	0,52	2,87	1,72	5,5	1,77

TABELA 30 - AVALIAÇÃO HEMATOLÓGICA- SÉRIE BRANCA APÓS 180 DIAS APÓS INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	Lt	Seg	Seg	Bast	Bast	Linf	Linf	Eos	Eos	Mono	Mono	Basof	Basof
		(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)	(%)	(abs)
Controle													
1	17.700	67	11859	0	0	31	5487	0	0	2	354	0	0
2	12.500	78	9750	0	0	22	2750	0	0	1	147	0	0
3	fuga												
4	15.700	61	9577	2	314	35	5495	0	0	2	314	0	0
5	15.700	45	7.065	0	0	54	8478	0	0	1	157	0	0
6	20.400	60	12240	0	0	38	7762	2	408	0	0	0	0
Média	17.267	55,3	9627,33	0,67	104,6667	42,33	7245	0,67	136	1	157	0	0
Variância	7.363,33	80,33	6697056	1,33	32865,33	104,33	2425039	1,33	55488	1	24649	0	0
Desvio	2.74	8,96	2587,87	1,15	181,28	10,21	1557,25	1,15	235,55	1	157	0	0
Tratamento													
7	9.900	66	6534	0	0	32	3168	1	99	1	99	0	0
8	11.950	44	5258	0	0	50	5975	1	119,5	5	597,5	0	0
9	9.800	53	5194	0	0	45	4410	0	0	1	98	0	0
10	9.600	57	5472	0	0	41	3840	1	96	1	96	0	0
11	17.900	53	9487	0	0	44	7876	0	0	3	537	0	0
12	16.800	65	10920	0	0	35	5880	0	0	0	0	0	0
Média	12.658	56,33	7144,16	0	0	41,16	5191,5	0,5	52,41	1,83	237,91	0	0
Variância	14052417	68,67	6055001	0	0	44,56	2965258	0,3	3362,44	3,36	66874,04	0	0
Desvio	3.74	8,28	2460,69	0	0	6,67	1721,99	0,54	57,98	1,83	258,6	0	0

ANEXO 5

TABELA 31 - AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA INICIAL

Animal	URÉIA	CREATININA	ALT	AST	FOSFATASE ALCALINA
	(mg / dl)	(md / dl)	(UI / L)	(UI / L)	(mg / dl)
Controle					
1	43,72	0,845	6,80	36,6	354,00
2	Óbito				
3	12,40	0.424	27.22	29,7	657.5
4	28,29	0.496	29.84	39,2	475.6
5	33,38	0.465	29.32	31,7	583.1
6	42,47	0,834	5,00	66,5	512,00
Tratamento					
7	40,17	0,758	3,01	30,4	607,90
8	48,43	0,823	7,03	27,2	295,30
9	19,56	0,671	5,43	33,5	231,60
10	54,60	0,975	7,04	51,3	540,90
11	27,10	0.445	19.89	31,7	362.3
12	26,03	0.620	28.79	24,3	605.4

TABELA 32 - AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA APÓS 30 DIAS DO INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	URÉIA	CREATININA	ALT	AST	FOSFATASE ALCALINA
	(mg / dl)	(md / dl)	(UI / L)	(UI / L)	(mg / dl)
Controle					
1	35,39	0,734	18.32	38,4	210,9
2	Óbito				
3	18,45	0,551	29,84	45,54	234,9
4	28,5	0,742	28,79	50,26	393,7
5	26,47	0,594	28.27	57,58	470,6
6	28,67	0,693	36.12	27,22	530,2
Média	25,52	0,645	28,20	45,15	407,35
Variância	23,23	0,007	0,55	167,41	16339,34
Desvio	4,81	0,08	0,74	12,93	127,82
Tratamento					
7	16,69	0,486	24,6	33,4	363,9
8	23,97	0,527	22,51	39,27	373,8
9	35,28	0,61	23,56	38,5	335,8
10	45,47	0,538	29,32	45.54	388,7
11	36,14	0,763	36,12	37,17	286,2
12	38.45	0,678	30,36	31,93	26,47
Média	31,51	0,60	27,75	34,55	295,87
Variância	126,75	0,01	26,85	13,72	18716,57
Desvio	11,25	0,1	5,18	3,7	136,8

TABELA 33- AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA APÓS 60 DIAS DO INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	URÉIA	CREATININA	ALT	AST	FOSFATASE ALCALINA
	(mg / dl)	(md / dl)	(UI / L)	(UI / L)	(mg / dl)
Controle					
1	23,58	0,731	27,75	37,69	49,63
2	26,96	0,827	27,75	46,07	194,4
3	47,45	0,833	30,89	69,58	356,5
4	47,45	0,833	31,41	78,33	757,6
5	52,32	0,812	30,36	72,92	538,4
6	33,33	0,859	24,08	31,93	139
Média	43,54	0,81	28,70	59,76	397,18
Variância	127,5	0,0019	2,6	394,09	64819,29
Desvio	11,29	0,031	1,62	1985	254,59
Tratamento					
7	29,18	0,668	24,08	25,13	132,3
8	29,37	0,668	28,27	36,64	293,6
9	28,89	0,731	21,99	18,32	82,7
10	47,63	0,784	20,94	27,22	33,08
11	60,84	0,844	36,64	66,25	428,4
12	63,58	0,801	42,93	58,33	390,4
Média	62,21	0,74	29,14	62,29	409,4
Variância	3,75	0,005	78,22	31,36	722
Desvio	1,93	0,07	8,84	5,6	26,87

TABELA 34 - AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA APÓS 90 DIAS DO INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	URÉIA	CREATININA	ALT	AST	FOSFATASE ALCALINA
	(mg / dl)	(md / dl)	(UI / L)	(UI / L)	(UI / L)
Controle					
1	53,84	1,004	35,07	64,17	232,4
2	51,71	0,431	30,89	32,5	126,5
3	36,34	0,981	35,07	23,6	245,6
4	45,35	1,067	43,45	97,44	282
5	36,81	0,827	39,26	40,9	280,4
6	66,92	0,844	25,65	59,17	331,7
Média	48,49	0,85	34,89	52,96	249,76
Variância	134,51	0,05	38,76	713,75	4840,81
Desvio	11,59	0,22	6,22	26,71	69,57
Tratamento					
7	80,92	0,651	34,55	70,83	316
8	62,66	0,854	33,5	81,67	387,9
9	57,19	0,769	27,22	135,42	291,1
10	72,09	0,897	32,98	122,5	318,4
11	129,4	1,971	34,55	49,8	632,7
12	49,59	0,923	39,79	27,8	292,8
Média	75,30	1,08	33,75	81,37	373,15
Variância	823,48	0,24	16,21	1718,13	17407,16
Desvio	28,69	0,4	4,02	41,45	131,93

TABELA 35 - AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA APÓS 120 DIAS DO INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	URÉIA	CREATININA	ALT	AST	FOSFATASE ALCALINA
	(mg / dl)	(md / dl)	(UI / L)	(UI / L)	(UI / L)
Controle					
1	63,05	1,298	32,98	32,5	218,4
2	35,41	0,807	32,46	39,28	139,8
3	46,45	0,875	39,59	49,24	228,3
4	45,35	0,759	35,07	88,02	121,6
5	45,04	0,75	44,5	157,14	173,7
6	43,79	1,029	29,32	19,9	154,7
Média	46,51	0,91	35,65	64,34	172,75
Variância	81,53	0,04	30,31	2603,45	1839,69
Desvio	9,02	0,21	5,5	51,02	42,89
Tratamento					
7	33,86	0,817	27,22	19,4	235,7
8	53,42	1,154	26,7	36,7	281,2
9	45,5	1,009	29,32	22,5	265,5
10	50,78	1,038	29,32	20,4	201,8
11	40,53	0,807	39,26	46,62	158,8
12	32,92	0,827	37,69	46,52	183,6
Média	42,83	0,94	31,58	32,02	221,1
Variância	73,28	0,02	29,87	166,03	2291,31
Desvio	8,56	0,14	5,46	12,88	47,86

TABELA 36 - AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA APÓS 150 DIAS DO INÍCIO DO EXPERIMENTO

Animal	URÉIA	CREATININA	ALT	AST	FOSFATASE ALCALINA
	(mg / dl)	(md / dl)	(UI / L)	(UI / L)	(UI / L)
Controle					
1	31,99	0,846	37,7	41,38	92,64
2	17,99	0,788	39,8	78,54	104,2
3	26,28	0,615	27,8	49,59	154,7
4	26,86	0,711	35,6	87,96	159,6
5	22,1	0,663	30,9	52,34	191,9
6	43,79	0,856	40,83	48,71	92,64
Média	28,16	0,74	35,43	59,75	132,61
Variância	80,86	0,09	26,43	353,26	1746,81
Desvio	8,99	0,09	5,14	18,79	41,79
Tratamento					
7	25,47	0,683	68,6	97,44	150,5
8	29,2	0,759	27,22	39,28	148,9
9	30,28	0,711	26,7	81,72	128,2
10	33,86	0,798	33,5	44,52	127,4
11	20,86	0,731	38,2	42,93	167,1
12	20,86	0,702	44,5	55,49	168,7
Média	26,75	0,73	39,77	60,23	148,47
Variância	28,09	0,013	244,72	570,77	323,07
Desvio	5,29	0,041	15,64	23,89	17,97

TABELA 37 - AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA APÓS 180 DIAS DO INÍCIO DO
EXPERIMENTO

Animal	URÉIA (mg / dl)	CREATININA (md / dl)	ALT (UI / L)	AST (UI / L)	FOSFATASE ALCALINA (UI / L)
Controle					
1	17,74	0,702	30,4	43,45	114,1
2	19,87	0,702	41,4	31,43	137,3
3	16,95	0,769	33,5	37,17	155,5
4	19,87	0,778	40,31	45,54	201
5	17,92	0,778	36,1	5,24	175,3
6	25,3	0,721	31,9	72,24	102,2
Média	19,60	0,77	35,67	39,13	147,56
Variância	9,17	0,03	20,22	473,55	1394,15
Desvio	3,02	0,03	4,49	21,76	37,33
Tratamento					
7	11	0,654	29,8	54,44	124,8
8	13,8	0,702	22,5	45,54	201
9	10,51	0,75	22	37,17	155,5
10	13,39	0,702	23	33,5	122,4
11	16,87	0,778	41,36	72,24	102,2
12	18,37	0,73	26,7	10,48	141,4
Média	13,99	0,71	27,56	42,23	141,21
Variância	9,78	0,001	54,76	434,19	1184,79
	3,12	0,04	7,39	20,83	34,42